



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULDADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

GESTACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO. ASPECTOS CLÍNICOS, OBSTÉTRICOS Y
PEDIÁTRICOS.

AUTOR: Alba Mata Ojeros

TITOR: Juan Enrique Domínguez Muñoz.

COTITOR: Javier Fernández Castroagudín.

Departamento: Departamento de Psiquiatría, Radioloxía e Saúde Pública.

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Junio 2020

RESUMEN

El incremento de receptores de un injerto hepático, unido a una elevada supervivencia en relación con mejoras en las técnicas quirúrgicas, cuidados y fármacos plantea nuevos problemas clínicos. Ha aumentado el número de mujeres trasplantadas en edad fértil y de trasplantes hepáticos infantiles. En este sentido, las Unidades de Trasplantes de órganos sólidos afrontan con mayor frecuencia situaciones de gestación y sus potenciales complicaciones. El objetivo del estudio es analizar los aspectos clínicos, obstétricos y pediátricos de la gestación en pacientes receptoras de un injerto hepático. Incluyendo la experiencia unicéntrica de una unidad de trasplante en el manejo de la gestación en este contexto.

RESUMO

O incremento de receptores de enxerto hepático, unido a una elevada supervivencia en relación coas melloras en técnicas cirúrxicas, coidados e fármacos plantexa novos problemas clínicos. Aumenta o número de mulleres trasplantadas en idade fértil e os trasplantes hepáticos infantís. Neste sentido, as Unidades de Trasplantes de órganos sólidos afrontan con maior frecuencia situacións de xestación e as súas potenciais complicacións. O obxectivo do estudio trata de analizar os aspectos clínicos, obstétricos e pediátricos da xestación en receptoras dun enxerto hepático. Incluindo a experiencia unicéntrica dunha unidade de trasplante no manexo da xestación neste contexto.

SUMMARY

The increase of liver graft receptors combined with a high survival, related with improved surgical techniques, medical care and new drugs are rising new clinical issues. The number of female liver transplant recipients who are of childbearing age has increased as well as pediatric liver transplantation. Therefore, Solid Organ Transplant Units frequently find more pregnancies and their possible outcomes. The aim of the study is to analyze clinical, obstetric and pediatric conditions at pregnancy after liver transplant. We include the clinical experience of a transplant team at the management of pregnancy at this context.

ÍNDICE

Resumen	1
Índice	5
Índice abreviaturas	5
Introducción	7
1. Trasplante hepático. Indicaciones y resultados	7
2. Trasplante hepático en edad infantil.	9
3. Trasplante hepático y gestación.	12
Objetivos.....	14
Materiales y métodos	15
1. Revisión bibliográfica	15
2. Estudio clínico	17
Revisión bibliográfica.....	20
1. Evolución de las pacientes en periodo preconcepcional	20
2. Función del injerto e inmunosupresión en la gestación.....	22
3. Complicaciones obstétricas	26
4. Complicaciones neonatales.....	30
Estudio clínico	36
Discusión	39
Conclusiones	44
Bibliografía.....	45

ABREVIATURAS

TH	Trasplante Hepático.
TIPS	Trans-yugular Intrahepatic Protosystemic Shunt.
FDA	Food and Drug Administration.
RAI	Rechazo Agudo del Injerto.
HTA	Hipertensión Arterial.
TA	Tensión Arterial.
MMF	Micofenolato de Mofetilo.
AT	Alfa-1-Antitripsina.
IVE	Interrupción voluntaria del embarazo.
CIR	Crecimiento Intrauterino Retardado.
RN	Recién Nacido.
FAL	Fosfatasa Alcalina.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TRASPLANTE HEPÁTICO. INDICACIONES Y RESULTADOS.

La evolución de técnicas y tratamientos médicos ha permitido que los trasplantes de órgano sólido supongan un antes y un después en la patología terminal, como es el caso del trasplante hepático (TH).

El desarrollo del trasplante como tratamiento eficaz se inicia a finales de la década de los sesenta, será en 1968 cuando se realice el primer trasplante hepático.¹ Ese sería el punto de partida para el desarrollo del TH como técnica de elección para el tratamiento de enfermedades hepáticas terminales de cualquier etiología.

La clave para el progreso de esta opción terapéutica se debe a la investigación sobre todos los pasos implicados en este tratamiento. Desde la mejora en las técnicas de preservación del órgano antes de que se trasplante; el avance en la técnica quirúrgica realizada; la evolución de los fármacos inmunosupresores, controlando de manera más eficaz la inmunidad; siendo también relevantes en el cuidado del paciente la antibioterapia; por último, mencionar la importancia del manejo multidisciplinar de las complicaciones post trasplante hepático que pueden surgir de manera aguda, adquiriendo importancia los cuidados postoperatorios, y las complicaciones que aparecerán de manera crónica.²

Este progreso se ve reflejado claramente en las cifras de supervivencia de los pacientes trasplantados en la actualidad. Se establece una tendencia ascendente en cifras de supervivencia, encontrándonos con supervivencias hasta del 96% después de 1 año post trasplante y del 71% a los 10 años de la intervención. Debe plantearse este tratamiento en pacientes con fallo hepático terminal en los que esta opción terapéutica implique un aumento en la esperanza de vida o de su calidad de vida.³

Las cifras apoyan la utilización del trasplante hepático de manera creciente, esto también implica un aumento de la demanda de órganos con el aumento de intervenciones, incrementándose los trasplantes de donante vivo, sobretodo en pacientes pediátricos.³

Por otro lado, la cantidad de pacientes en lista de espera para recibir un trasplante hepático es alta. Teniendo en cuenta que la enfermedad que con mayor frecuencia indica un trasplante es la cirrosis hepática, es necesario establecer parámetros objetivos que ayuden a determinar la inclusión de un paciente en lista de espera y la prioridad que cada uno tiene de cara a la intervención. En la actualidad se utilizan dos clasificaciones basadas en variables objetivas que determinan el pronóstico de la enfermedad.⁴

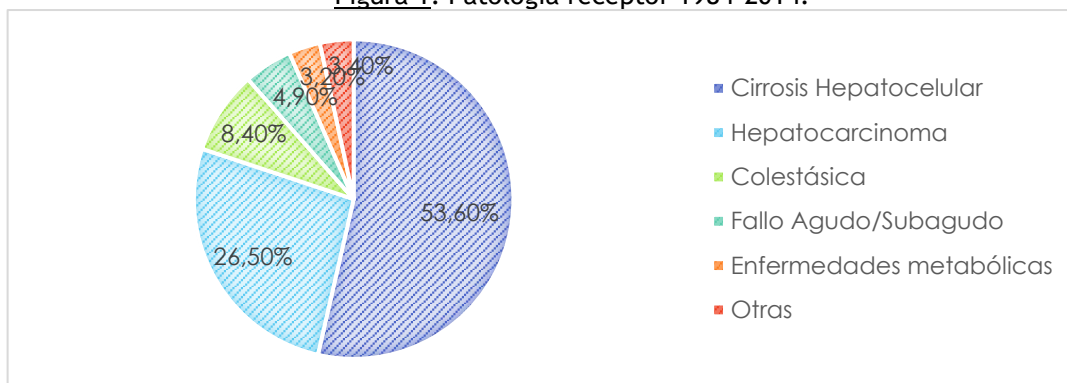
Por un lado encontramos la escala Child Pugh que determina la supervivencia en 5 años, siendo una herramienta eficaz para la valoración del riesgo quirúrgico.⁵ Sin embargo ante las limitaciones de esta escala, años más tarde surge el sistema de puntuación MELD. En un inicio utilizada para predecir la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática a los que se implanta un TIPS (Trans-yugular Intrahepatic Protosystemic Shunt) para el control de hemorragias digestivas secundarias a hipertensión portal. No obstante, en la actualidad se utiliza

para la priorización de asignación de órganos. Incluye variables objetivas como la creatinina, bilirrubina e INR. Con todo no predice la mortalidad de los pacientes después de la intervención salvo en casos con puntuaciones mayores a 35, en los cuales existe una alta morbilidad post trasplante.

Estas escalas aportan una guía objetiva en la asignación de injertos en muchos países occidentales, aunque deben tenerse en cuenta todos los parámetros que atañen a la intervención y al estado del paciente.³ Es así como la patología hepática terminal se incluye en su totalidad en lista de espera con algunas limitaciones en cuanto al origen del fallo hepático.

Si analizamos las causas que llevan a los pacientes a alcanzar la situación de fallo hepático terminal encontramos múltiples etiologías, como podemos observar en la *figura 1* que aporta los datos de la enfermedad de base del receptor recogidos en la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). La cirrosis es sin duda la indicación más frecuente en hepatopatía avanzada, implicando frecuentemente complicaciones mayores que apoyan la necesidad de un trasplante hepático. Es de vital importancia establecer el momento adecuado para la intervención evitando el empeoramiento del paciente hasta llegar a producirse complicaciones mortales.³

Figura 1: Patología receptor 1984-2014.



En países occidentales identificamos el perfil de paciente con fallo hepático terminal candidato a TH. La enfermedad hepática por alcohol es una de las principales causas que lleva al paciente a esta fase de la enfermedad.⁷

Sin embargo en países desarrollados nos encontramos cada vez más pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. Esta tendencia creciente incluye la patología hepática vinculada a enfermedades como el síndrome metabólico o la resistencia a la insulina. Las cuales desencadenan un estado inflamatorio en el paciente que puede producir un patrón necroinflamatorio o fibrosis a nivel hepático. Se puede desarrollar cirrosis, fallo hepático terminal y hepatocarcinoma, considerando el trasplante hepático la única opción terapéutica.⁸

Por otro lado, no son infrecuentes los casos de pacientes con enfermedad maligna que de no ser intervenidos derivan en disfunción hepática terminal. El Carcinoma Hepatocelular es la patología maligna primaria más frecuente.⁹

Las etiologías antes comentadas se relacionan con un rango de edad variable, no obstante suele tratarse de varones de edad más avanzada. Sin embargo hay otras causas que derivan en fallo hepático terminal que afectan a un grupo de gente por lo general más joven.

1.2. TRASPLANTE HEPÁTICO EN EDAD INFANTIL.

En España el número de trasplantes pediátricos ha permanecido constante durante los últimos 10 años. Los trasplantes infantiles son de vital importancia, ya que la patología hepática terminal compromete el desarrollo del paciente, es por esto que se establece prioridad con respecto a los adultos.

La dificultad relativa a la cantidad de donantes obliga a realizar técnicas quirúrgicas no convencionales con el fin de aumentar el número de intervenciones. Entre estas encontramos la reducción pediátrica ex vivo, cada vez más injertos de donante vivo y la bipartición de hígado de donantes emparentados. En este tipo de pacientes a pesar de que la evolución a largo plazo es satisfactoria, la incidencia de rechazo es mayor que en pacientes adultos, lo que obliga a establecer pautas inmunosupresoras mayores en comparación con el paciente adulto.

Las hepatopatías graves durante la infancia presentan un tratamiento médico limitado, dejando el trasplante hepático como la única opción terapéutica viable en edad infantil. Actualmente con un manejo óptimo sobreviven un 90% de los niños trasplantados, con una buena calidad de vida.³⁸

Entre el abanico etiológico que produce fallo hepático terminal en la infancia, podemos distinguir las enfermedades colestáticas. Son la causa más frecuente de TH infantil. Destaca especialmente la atresia biliar extrahepática, que incluye entre el 40-50% de los trasplantes realizados en niños. En ausencia de tratamiento esta enfermedad evoluciona a cirrosis de manera temprana, resultando en un 90% de fallecimientos antes del año de edad. Con el tratamiento quirúrgico y médico adecuado puede retrasarse durante años la indicación de TH. La tendencia general es una caída de la supervivencia en torno a los 10-15 años en casos de buena evolución, de modo que se considera más seguro realizar un TH previo a una descompensación final de la enfermedad.

Distinguimos también entre las patologías colestáticas el Síndrome de Alagille. Constituye una enfermedad de origen genético que se presenta como un cuadro sindrómico en el que encontramos rasgos como: colestasis intrahepática con escasez ductal, cardiopatía, defectos del cierre del arco posterior vertebral, alteraciones oculares, malformaciones renales, retraso mental, etc. La indicación de trasplante hepático se produce cuando el paciente sufre descompensaciones y presenta signos clínicos de hipertensión portal o insuficiencia hepática.

Por último entre las enfermedades colestáticas, englobamos en la colestasis intrahepática familiar progresiva, un grupo de enfermedades colestáticas con carácter autosómico recesivo. En estos pacientes la indicación de trasplante viene marcada por los síntomas derivados del fallo hepático como el retraso estatural con colestasis, que implica una mala calidad de vida, y no es controlado por tratamiento médico.

Otro grupo de enfermedades que derivan en una hepatopatía severa en la infancia son las enfermedades metabólicas. Son patologías con base genética debidas a defectos enzimáticos o en los sistemas de transporte que ocasionan cirrosis y consecuentemente la necesidad de un trasplante hepático.

Una de las más importantes es el déficit de alfa-1-antitripsina (AT). La hepatopatía viene marcada por la retención de una proteína anómala intrahepatocitaria. Más de un 60% de los pacientes precisan TH antes de la edad adulta.

Entre otras hepatopatías metabólicas cuya evolución puede requerir TH encontramos la tirosinemia I, cuyo tratamiento médico es la terapia de primera elección. En la enfermedad de Wilson, la necesidad de trasplante hepático viene marcada por un contexto de descompensación hepática aguda. En el caso de la fibrosis quística la terapia con trasplante se realiza cuando la hepatopatía produce hipertensión portal complicada o malnutrición.

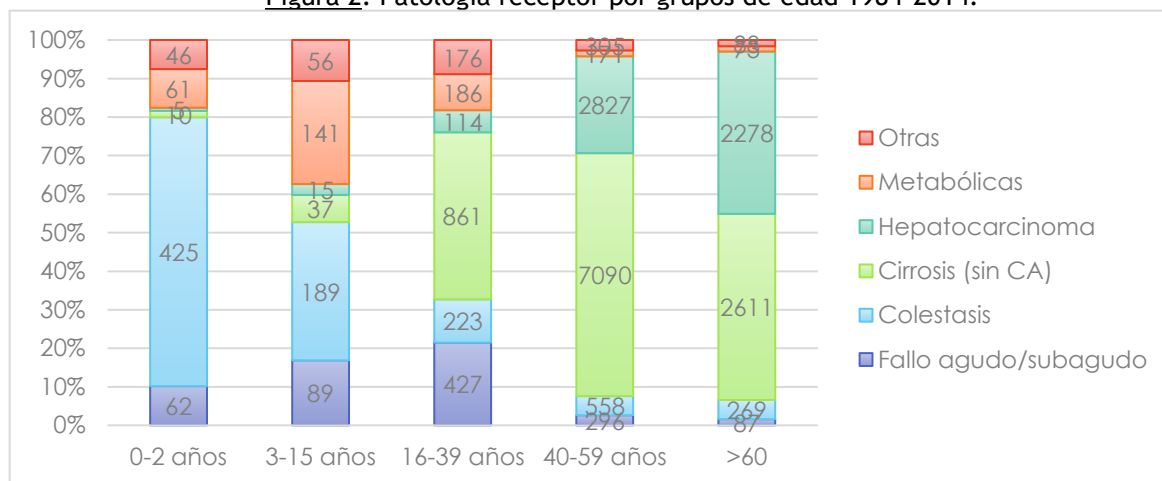
La mayoría de la hepatopatía infantil que requiere este tipo de intervención terapéutica tiene cierto carácter genético. Sin embargo existen causas externas que pueden derivar en un fallo hepático con necesidad de trasplante. Es el caso de la insuficiencia hepática aguda grave, los pacientes con criterios de fallo hepático agudo presentan una supervivencia mayor con TH que con otro tipo de terapia de soporte. La etiología de la enfermedad es variada: virus, idiopática, tóxica o autoinmune.³⁹ En el caso de la hepatitis autoinmune, no debemos descartar la posibilidad de la aparición de esta enfermedad en varones y mujeres adultas, sin embargo la tendencia es la aparición en mujeres jóvenes. La evolución natural de la enfermedad es variable, puede desencadenar hepatitis crónica, cirrosis o bien hepatitis aguda fulminante de forma más infrecuente. No obstante, cualquier evolución de la enfermedad puede llegar a requerir tratamiento con TH en estadios terminales de la patología autoinmune.¹²⁻¹³

En cuanto a la enfermedad hepática en relación con virus de hepatitis, B y C. Hay una tendencia decreciente en la indicación de trasplante hepático ya que los tratamientos médicos disponibles modifican el curso de la patología.¹⁰

Los resultados de trasplante hepático en pacientes jóvenes son alentadores, en el caso de los niños, la supervivencia global de los pacientes a cinco años es superior al 90%. La vida del injerto hepático ronda el 85% al 6º mes post trasplante y el 83.7% al año.³⁸

Como podemos observar en la *figura 2* que recoge datos de la ONT, el número de trasplantes realizados en España es mayor en edades a partir de los 40 años. En cuanto a la etiología de los mismos también varía con la edad, relegándose la patología con carácter crónico a edades más avanzadas

Figura 2: Patología receptor por grupos de edad 1984-2014.



Los trasplantes hepáticos en gente joven son de vital importancia en la actualidad. Es esencial realizar un tratamiento multidisciplinar a largo plazo observando los riesgos y beneficios de la intervención ya que los avances médicos no excluyen la aparición de efectos derivados de los tratamientos realizados. Debe tratarse de manera precoz toda complicación aguda o crónica con el fin de disminuir al máximo posibles secuelas.

La etapa de mayor mortalidad en estos pacientes ocurre en el post trasplante temprano. La etiología se identifica principalmente por el tiempo que haya transcurrido a posteriori de la operación. Las infecciones y las complicaciones quirúrgicas son los eventos más frecuentes.

Por el contrario, la aparición de rechazo agudo y crónico del injerto es una complicación que se ha reducido significativamente gracias a la efectividad de los regímenes inmunosupresores. Cada vez son más potentes y manejan mejor este tipo de eventos, pudiendo resolverse un rechazo agudo con el ajuste de la terapia inmunosupresora sin llegar a la pérdida del injerto y a una nueva intervención quirúrgica.

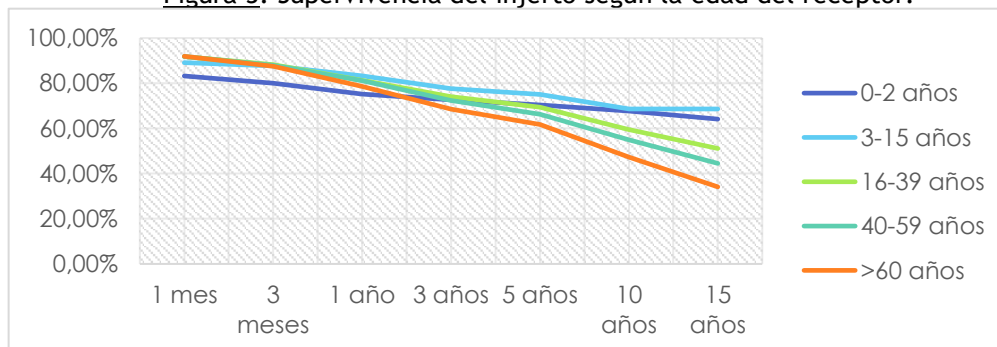
A largo plazo la etiología de las complicaciones se amplía apareciendo otras patologías con carácter crónico que pueden reducir la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Es imprescindible realizar un buen manejo de la función renal, suele presentarse deterioro a los 6 meses post trasplante. La disfunción renal preoperatoria y el daño renal post operatorio también juegan un papel importante junto con los fármacos en la progresión hacia insuficiencia renal avanzada.^{15, 16} La prevención y manejo de las infecciones es fundamental en el paciente trasplantado. Debemos valorar el periodo de aparición de las mismas y su relación con el estado de inmunosupresión del paciente.¹⁷

Estos eventos incrementan el riesgo de desarrollo de patologías a largo plazo. Ya comentamos la alta prevalencia en estos pacientes de síndrome metabólico con patologías relacionadas como son la diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. El trasplante hepático puede producir un agravamiento de algunos síntomas e incluso aumentar el riesgo de desarrollo de estas patologías por la exposición continuada a fármacos inmunosupresores.¹⁸ Es importante la vigilancia intensiva del riesgo cardiovascular para reducir la mortalidad y complicaciones.³

El manejo multidisciplinar del trasplante hepático es fundamental antes de la intervención, durante la misma y en los cuidados posteriores. Debe realizarse una evaluación periódica minuciosa que permita la optimización de la salud del paciente y mejorar su calidad de vida. Cobran cada vez más importancia los cuidados a largo plazo y las consecuencias que estos pueden tener, provocando un aumento de la seguridad de esta opción terapéutica. De este modo se incrementa el número de trasplantes realizados en múltiples etapas de la vida, incluyendo etapas tempranas. Aumentando a la par la supervivencia y la longevidad de estos pacientes. En la *figura 3* (datos ONT) podemos observar la supervivencia del injerto hepático en función de la edad a la que se realiza el trasplante. La eficacia del tratamiento sin retrasplantes posteriores a los 15 años es claramente superior cuanto menor es la edad del paciente.

Figura 3: Supervivencia del injerto según la edad del receptor.



1.3. TRASPLANTE HEPÁTICO Y GESTACIÓN.

A pesar de las consecuencias negativas que puede tener un trasplante hepático por el riesgo que suponen sus complicaciones, no debemos olvidar que se trata de una opción terapéutica para una patología anteriormente considerada como terminal cuya evolución natural era la muerte en un período variable de tiempo. El TH supone una mejora evidente en la salud de estos pacientes, además de la restauración de la función hepática ofreciendo un estado de salud semejante al que tenía previo a la enfermedad, se consigue consonancia entre la funcionalidad del injerto y la calidad de vida del paciente.^{19,20}

Algunas de las funciones hepáticas tienen especial importancia sobre la función sexual de los pacientes. El trasplante hepático exitoso mejora las hormonas sexuales en hombres y mujeres.²¹ La enfermedad hepática crónica implica una alteración del eje hipotálamo hipofisogonadal, como consecuencia se produce anovulación y amenorrea.²²

La infertilidad derivada de esta situación puede ser restaurada en un tiempo aproximado de unos 10 meses después del trasplante cuando la función del injerto es óptima.²³⁻²⁴ La realización de trasplantes hepáticos infantiles y en mujeres jóvenes en edad fértil que cada vez presentan una supervivencia mayor implica que estas pacientes podrían presentar deseo gestacional futuro, teniendo cada vez más en cuenta este factor en el seguimiento médico.²⁶ Se estima que un 8% de los trasplantes hepáticos se realizan en mujeres en edad reproductiva, además de un 5% que se realizan en niñas. Esto aporta un gran número de pacientes que podrán tener futuros embarazos, lo que incrementa la necesidad de desarrollar técnicas para la preparación y asesoramiento del embarazo.

El trasplante hepático previo repercute en una mujer embarazada en el manejo principal antes y durante el embarazo. Se trata de embarazos de alto riesgo por lo que es fundamental la planificación del proceso previo por parte de un equipo multidisciplinar, que incluya profesionales de la unidad de trasplante hepático en combinación con la unidad de obstetricia para asegurar una evolución óptima del embarazo y del injerto hepático.²⁶

Un punto al que no se le presta la suficiente atención es la preparación y asesoramiento del embarazo. No solo el asesoramiento de cara a la etapa del embarazo sino a la contracepción que debe estar siempre aconsejada en mujeres post trasplantadas durante un periodo variable de tiempo. Solo el 29% de las pacientes reciben contracepción efectiva,²⁸ esto deja un porcentaje alto de mujeres que pueden tener embarazos no planificados con el riesgo que esto conlleva.

La contracepción se considera fundamental en el periodo post trasplante, el riesgo de cada método es variable en función de las características de la paciente. De este modo se establece que si la función hepática está conservada los métodos anticonceptivos son bastante seguros. Sin embargo en el caso de un injerto con función inestable, los anticonceptivos hormonales presentan mayor riesgo en estas pacientes.²⁹ Esta contracepción debe aconsejarse en el primer año post trasplante.

Previamente al embarazo debe establecerse una correcta función del injerto con niveles estables de tratamiento inmunosupresor con unas condiciones clínicas y médicas óptimas.⁴⁹ De esta manera se minimiza la exposición fetal a dosis elevadas de fármacos inmunosupresores y se garantiza un correcto funcionamiento del injerto.³⁰

Otro punto a tener en cuenta de cara a la gestación es la terapia inmunosupresora, puesto que los fármacos inmunosupresores atraviesan la placenta y provocan alteraciones intrauterinas. La FDA (Food and Drug Administration) insta una clasificación para establecer la seguridad

de los fármacos en el embarazo. Encontramos diferentes categorías de riesgo: A (Sin evidencias de riesgos en humanos), B (Estudios en animales muestran riesgos, sin evidencias en humanos), C (Riesgo en humanos no descartado). D (Evidencias de riesgo en humanos), X (Contraindicación absoluta).

La mayoría de los fármacos se encuentran en la categoría C, estableciendo el balance riesgo beneficio en cada caso.³¹ A continuación se resumen en la siguiente tabla la clase de la FDA a la que corresponden los fármacos inmunosupresores utilizados en trasplante hepático.

TABLA 1:

	Clase FDA	Nefrotoxicidad	TA	DM
Corticoesteroides	B	+/-	↑↑	↑↑
Ciclosporina	C	++	↑↑↑	+/-
Tacrolimus	C	++	↓	+/-
Sicrolimus/everolimus	C	++	↓	+/-
Azatiopina	D	+/-	+/-	+/-
Micofenolato de mofetilo/ ácido micofenólico	D	+/-	+/-	+/-

Con el correcto manejo de estos embarazos se pueden evitar o disminuir en gran medida complicaciones maternas y fetales. Existe controversia sobre la repercusión del embarazo sobre la función del injerto, sin embargo, se cree que los cambios que produce el embarazo pueden alterar la inmunidad desencadenando complicaciones. No obstante, la mayor parte de las complicaciones que se plantean durante la gestación derivan de la patología de base de la paciente y en mayor medida de la inmunosupresión.³⁵

La tendencia general es el aumento del número de embarazos con el número de trasplantes exitosos en pacientes jóvenes. En la última década se ha observado que, a pesar de considerar el embarazo en estas pacientes como un embarazo de alto riesgo, un correcto manejo puede evitar el incremento de complicaciones materno-fetales, demostrando que el embarazo es totalmente viable en estas pacientes y puede alcanzar resultados satisfactorios.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES:

- Analizar la repercusión del estado de receptor de un injerto hepático sobre la gestación.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Analizar las características, clínicas, inmunológicas, obstétricas y neonatales de una serie de gestantes receptoras de un trasplante hepático.
- Evaluar la repercusión de la gestación sobre el injerto hepático desde el punto de vista inmunológico y farmacológico.
- Evaluar la repercusión del estado de receptora de trasplante sobre el embarazo, el parto y la salud neonatal.
- Elaborar recomendaciones generales sobre el manejo de la gestación en receptoras de un trasplante hepático.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO:

Para la consecución de los objetivos citados con anterioridad se ha realizado una doble aproximación: Por un lado, una revisión bibliográfica en relación con la fertilidad, la gestación, su repercusión y el manejo clínico en receptoras de un injerto hepático. Por otro se ha realizado un estudio retrospectivo de no intervención, abierto, no comparativo, en el que se han reclutado mediante muestreo consecutivo aquellas receptoras de un trasplante de hígado en seguimiento en la Unidad de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago.

3.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para el cumplimiento de los objetivos marcados se ha realizado una revisión de la literatura disponible que incluye estudios primarios, revisiones bibliográficas y sistemáticas sobre pacientes receptoras de trasplante hepático que han presentado embarazos posteriores.

Se ha realizado el trabajo de obtención de datos desde noviembre de 2019 hasta enero de 2020, de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: *Pubmed*, *Medline*. La selección de artículos incluye los documentos más relevantes relacionados con el tema de estudio en los últimos 10 años, desde 2010. La búsqueda se ha realizado principalmente en inglés por ser la lengua vehicular en el campo médico, incluyendo algunos documentos en castellano. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda han sido: *pregnancy*, *outcome*, *liver transplant*, *orthotopic transplant*.

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- En base al idioma seleccionado se incluyen artículos en inglés y castellano.
- La fecha de publicación de los artículos incluye los últimos 10 años, incorporando las aportaciones realizadas desde 2010 hasta 2019.
- Los estudios incorporados incluyen pacientes con trasplante hepático previo que han tenido gestaciones posteriores.
- Se incluyen estudios de carácter retrospectivo en pacientes receptoras de trasplante hepático con seguimiento en diferentes hospitales a nivel mundial.
- Se incluyen series de casos clínicos con las características descritas.
- Se incluyen revisiones sistemáticas.
- Se incluyen revisiones bibliográficas.
- Se consideraron artículos sobre complicaciones neonatales en pacientes cuyas madres disponían de esta condición.

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Ausencia de cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.
- Artículos con fecha anterior a 2010.
- Estudios que incluyen pacientes con patología hepática exacerbada en el embarazo sin trasplante hepático previo.

3.2.3. EXTRACCIÓN DE DATOS:

Se han tenido en cuenta las principales complicaciones comunes en diferentes pacientes y la frecuencia de las mismas. Incorporamos 13 estudios realizados en diferentes hospitales con pacientes receptoras de trasplante hepático con gestaciones posteriores. Incluimos 5 series de casos clínicos con pacientes compatibles con las características del estudio. Se localizan 10 revisiones sobre la literatura disponible considerada relevante para el tema a tratar.

3.2.4. VARIABLES DE ESTUDIO:

3.2.4.1. Variables relativas al trasplante:

- Indicación de trasplante hepático (HAI, fallo hepático agudo, atresia biliar congénita, hepatotoxicidad, hepatitis seropositiva VHB, etc.)
- Inmunosupresión en el momento de la gestación.
- Eventos inmunológicos post trasplante.
- Función del injerto durante la gestación.
- Rechazo agudo durante la gestación y/o puerperio, de sospecha o confirmado por biopsia.

3.2.4.2. Variables obstétricas:

- Abortos e interrupciones voluntarias del embarazo.
- HTA durante el embarazo.
- Pre-eclampsia.
- Diabetes gestacional.
- Tipo de parto.

3.2.4.3. Variables neonatales:

- Prematuridad.
- Muerte fetal /neonatal.
- Bajo peso al nacer.
- Retraso del crecimiento intrauterino.
- Malformaciones congénitas / alteraciones del desarrollo.
- Lactancia.

3.3. ESTUDIO CLÍNICO:

3.3.1. PERÍODO DE ESTUDIO:

Se considera el período de estudio desde el momento del trasplante hepático hasta el fin de seguimiento a las 12 semanas post-parto.

3.3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mujeres de edad superior o igual a 18 años, sin límite superior.
- Haber recibido un trasplante hepático ortotópico en el período comprendido entre julio de 1994 y diciembre de 2018.
- Se incluirán receptoras de un injerto hepático que hayan recibido un trasplante combinado o secuencial de otro órgano (riñón, páncreas-riñón).
- Haber presentado una gestación, a término o no, a lo largo del seguimiento post-trasplante hepático.
- Capacidad para comprender la información relativa al estudio.
- Aceptación por parte de la paciente de la participación en el estudio y firma del correspondiente consentimiento informado.

3.3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Ausencia de cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.
- Incapacidad de colaborar con el protocolo de estudio o negativa a firmar el correspondiente consentimiento informado.
- Receptoras de un órgano no hepático.
- Gestaciones acaecidas antes de la fecha del trasplante de hígado.
- Descendencia no biológica (adopción).

3.3.4. VARIABLES DE ESTUDIO:

3.3.4.1. Variables epidemiológicas:

- Código numérico de clasificación.
- Edad y fecha de nacimiento.
- Edad en el momento del trasplante.

3.3.4.2. Variables clínicas:

- Diabetes mellitus (sí/no).
- Hipertensión arterial (sí/no).
- Disfunción renal crónica (sí/no).

3.3.4.3. Variables relativas al trasplante:

- Fecha de trasplante de hígado o combinado.
- Indicación del trasplante de hígado (cirrosis hepática alcohólica, cirrosis hepática viral, cirrosis hepática autoinmune –incluye colangitis biliar primaria-, cirrosis por enfermedad hepática grasa no alcohólica, hemocromatosis primaria, déficit de alfa-1-antritripsina, enfermedad de Wilson, colangitis esclerosante primaria,

síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia hepática aguda grave, atresia de vías biliares extrahepáticas, glucogenosis, polineuropatía amiloide familiar, otras metabolopatías, neoplasias extrahepáticas).

- Indicación por neoplasia (sí/no).
- Eventos inmunológicos post-trasplante (sí/no).
- Injerto funcionante en el momento de la gestación (sí/no).
- Necesidad de re-trasplante (sí/no).
- Inmunosupresión inicial: Tacrolimus, ciclosporina, MMF/MPA, corticoides, everolimus, sirolimus, basiliximab.
- Inmunosupresión en el momento de la gestación: Tacrolimus, ciclosporina, MMF/MPA, corticoides, everolimus, sirolimus.
- Inmunosupresión al final de la gestación/parto: Tacrolimus, ciclosporina, MMF/MPA, corticoides, everolimus, sirolimus.
- Niveles evolutivos de tacrolimus, ciclosporina, everolimus o sirolimus (ng/mL) pre-gestación, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre/parto y a las 4 semanas de puerperio.
- Dosis de corticoides (mg/día) al inicio y final de la gestación.
- Curso evolutivo de AST (UI/mL) pre-gestación, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre/parto y a las 4-6 semanas de puerperio.
- Curso evolutivo de ALT (UI/mL) pre-gestación, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre/parto y a las 4-6 semanas de puerperio.
- Curso evolutivo de GGT (UI/mL) pre-gestación, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre/parto y a las 4-6 semanas de puerperio.
- Curso evolutivo de FAL (UI/mL) pre-gestación, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre/parto y a las 4-6 semanas de puerperio.
- Curso evolutivo de bilirrubina total (mg/dL) pre-gestación, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre/parto y a las 4-6 semanas de puerperio.
- Curso evolutivo de INR (no unidades) pre-gestación, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre/parto y a las 4-6 semanas de puerperio.
- Curso evolutivo de creatinina (mg/dL) y filtrado glomerular estimado según fórmula MDRD (mL/min/1.73 m²) pre-gestación, primer trimestre, segundo trimestre, tercer trimestre/parto y a las 4-6 semanas de puerperio.
- Necesidad de biopsia hepática durante la gestación y/o puerperio (sí/no).
- Rechazo agudo durante la gestación, de sospecha o confirmado por biopsia (sí/no).
- Necesidad de corticoides intravenosos a altas dosis (≥ 125 mg/día) durante la gestación (sí/no).

3.3.4.4. Variables obstétricas:

- Historia obstétrica: Número de gestaciones, partos, abortos.
- Historia obstétrica: Cesáreas previas.
- Intervenciones ginecológicas previas (sí/no).
- Enfermedades ginecológicas previas (sí/no; tipo).
- Complicaciones gestacionales (hiperemesis gravídica, amenaza de aborto, placenta previa, desprendimiento prematuro, parto pre-término, diabetes gestacional, preeclampsia/eclampsia, embarazo múltiple).

- Complicaciones gestacionales hepáticas (hígado graso agudo del embarazo, colestasis gravídica).
- Fecha de parto.
- Tipo de parto (vaginal/cesárea).
- Parto instrumental (sí/no).
- Complicaciones puerperales (sí/no).

3.3.4.5. Variables neonatales:

- Test de Apgar.
- Peso al nacer.
- Complicaciones neonatales (sí/no).

3.3.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

A lo largo de todo el período del estudio han sido seguidas las recomendaciones orientativas para los médicos que realicen investigaciones biomédicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, junio de 1964) y sus sucesivas enmiendas. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los sujetos antes de la inclusión en el protocolo de estudio. Al no tratarse de un estudio de intervención no ha supuesto maniobras diagnósticas y/o terapéuticas experimentales o de carácter extraordinario en las pacientes del estudio.

3.3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados se expresaron como valor observado y porcentaje en el caso de tratarse de variables cuantitativas discretas. Los resultados de las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. El análisis estadístico fue realizado mediante Excel. Para la representación gráfica de variables cuantitativas discretas y cualitativas se emplearon gráficos de barras y diagramas de sectores, utilizando como valor el número o el porcentaje de casos.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los estudios seleccionados incluyen pacientes sometidas a trasplante hepático con unas características determinadas. Se trata de mujeres jóvenes en edad fértil con un tratamiento de trasplante hepático previo, que posteriormente cumplieron su deseo gestacional.

Se incluyen pacientes que han tenido a lo largo de su vida gestaciones previas, incluyendo mujeres cuyo embarazo se produce en un rango de edad de 18 a 40 años aproximadamente.⁴⁶ No existen variaciones relevantes si equiparamos el grupo de pacientes con la población general, puesto que la media de edad en pacientes embarazadas, recogida por el Instituto Nacional de Estadística se sitúa en torno a los 32 años en 2018. Las pacientes seleccionadas se estudian durante el periodo de concepción, siendo los datos del periodo preconcepcional limitados, con un seguimiento posterior a la gestación variable en diferentes estudios.

4.1. EVOLUCIÓN DE LAS PACIENTES EN EL PERIODO PRECONCEPCIONAL.

La etiología del fallo hepático terminal en las pacientes seleccionadas es heterogéneo. La principal indicación de trasplante es la hepatitis autoinmune alcanzando hasta un 25% en estudios como el reciente de Kamajarah et al en 2019 e incluso alrededor del 34.4% en otro publicado en 2011. De la misma fecha data el estudio de Alvaro et al, en el que la enfermedad hepática crónica que obliga a TH está producida en un 50% de los casos por VHB, VHC y cirrosis criptogénica, además de hepatitis autoinmune. Otros estudios establecen como la principal indicación de TH entre sus pacientes la atresia biliar.⁴⁵

No son despreciables otras causas de fallo hepático terminal a temprana edad como la atresia biliar, la hepatotoxicidad por fármacos y drogas e incluso fallos hepáticos agudos de causa desconocida.⁴⁶

La media de edad con la que se realiza el trasplante ronda los 19 años (rango 2-38).⁴⁵ El seguimiento de eventos inmunológicos después del trasplante hepático en las pacientes estudiadas no han sido recogidos de manera uniforme en todos los estudios realizados.

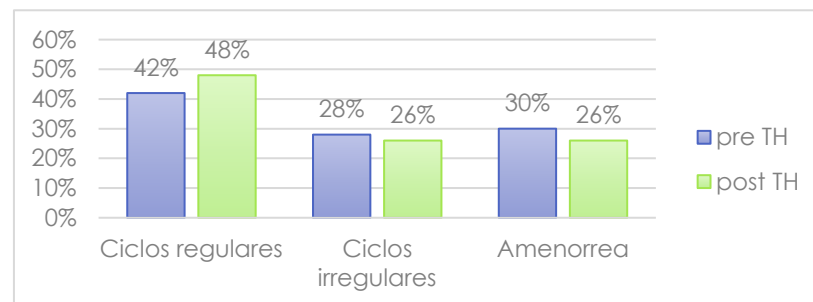
4.1.1. RELACIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO CON LA SALUD REPRODUCTIVA:

Las pacientes en situación de insuficiencia hepática terminal presentan una alteración del eje hipotálamo hipofisario, lo cual origina alteraciones en el ciclo menstrual, anovulación y consecuentemente una alteración de la fertilidad. Esto se produce debido a la importante implicación del hígado en el metabolismo de enzimas, proteínas y hormonas que actúan sobre la función gonadal.

Datos que evalúan la función sexual femenina demuestran que el año previo al trasplante los ciclos menstruales regulares se mantienen en un 42% de los casos, mientras que un 28% de las mujeres sufre alteraciones en sus ciclos y el 30% amenorrea. Tras el tratamiento, los

ciclos menstruales regulares aparecen en el 48% de mujeres, los ciclos irregulares aparecen en un 26% y los casos de amenorrea descienden al 26% (figura 4).²⁵ El hígado juega un papel importante en la fertilidad no solo manteniendo funciones metabólicas y hormonales, sino también mediante la producción de Fetuina-B. Esta proteína participa en la fertilidad inhibiendo la ovastacina, una proteasa que desencadena el endurecimiento de la zona pelúcida del ovocito. Sin embargo, cuando la función hepática está alterada y el déficit de producción de fetuina-B mantiene bloqueada la permeabilidad de la zona pelúcida antes de que la fusión de gametos se produzca.²⁷

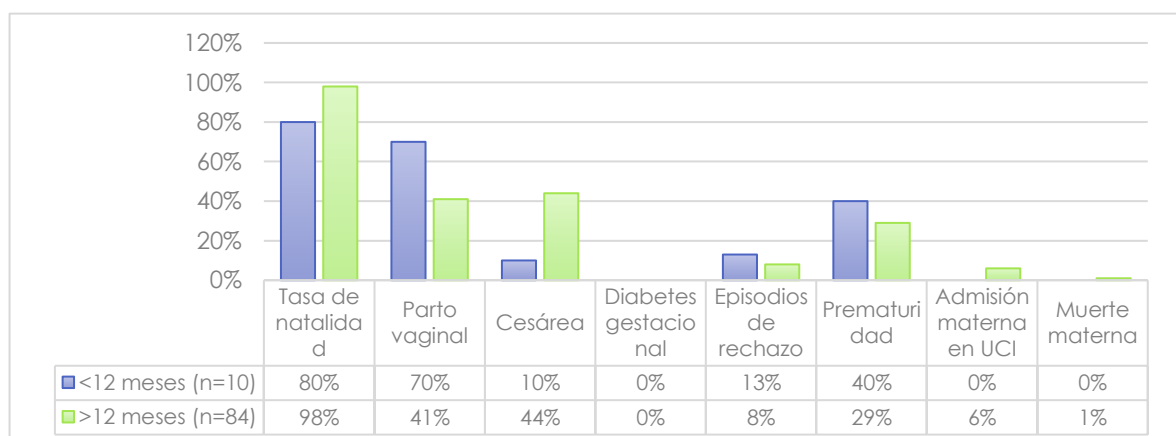
Figura 4: Evolución fertilidad tras TH



De este modo el trasplante hepático supone un tratamiento que permite la rápida restauración de la fertilidad. El restablecimiento del funcionamiento y los valores hormonales se recuperan a partir de un mes después de la intervención. Esto implica la necesidad de instaurar métodos contraceptivos con el fin de evitar complicaciones posteriores.⁵²

Algunos de los estudios seleccionados recogen la repercusión del tiempo de concepción post trasplante sobre el posible desarrollo de complicaciones. Comparan la incidencia de eventos materno-fetales en función del intervalo post trasplante, estableciendo como punto de corte 12 meses desde la intervención.

Figura 5: Complicaciones desarrollada según el intervalo desde TH. (Kamarajah et al.2019)



La figura 5 muestra la evolución de las pacientes durante la gestación dividiéndolas en dos grupos. El número de pacientes incluidas en cada grupo es muy dispar como para

establecer conclusiones definitivas. Sin embargo se observa un aumento de complicaciones como la prematuridad, o bien una menor tasa de natalidad.⁵¹

Otros establecen directamente que el momento del embarazo no influye en la tasa de natalidad, sin embargo que si destacan diferencias en el riesgo de prematuridad con respecto a pacientes que conciben un año post TH. Establecen diferencias en ambos grupos que incrementan el riesgo de parto pre término, analizando diferencias analíticas y en la función renal.⁴⁹

Un estudio japonés establece un periodo de tiempo más laxo, haciendo diferencias entre embarazos producidos en los tres primeros años post trasplante. Señala un incremento de complicaciones como: Crecimiento intrauterino retardado (CIR), hipertensión inducida por el embarazo o bajo peso al nacer en aquellos embarazos que se desarrollan los tres primeros años después de la intervención.⁴⁹

4.2. FUNCIÓN DEL INJERTO Y LA INMUNOSUPRESIÓN EN LA GESTACIÓN.

4.2.1. TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN EL MOMENTO DE LA CONCEPCIÓN:

En los estudios incluidos en la revisión, la terapia inmunosupresora que presentan las pacientes en el momento diagnóstico del embarazo está basada en la mayoría de los casos en inhibidores de la calcineurina. Este grupo de fármacos incluye a tacrolimus y ciclosporina. El número de pacientes que recibe tacrolimus (75%) es superior sobre la terapia mantenida con ciclosporina (25%).⁴²

Estos fármacos no siempre se pautan en monoterapia sino que se establecen regímenes que combinan otros fármacos. La terapia inmunosupresora basada en tacrolimus se combina de manera frecuente con prednisona (74%)⁴⁰, con micofenolato de mofetilo, e incluso podemos encontrar casos de combinaciones con azatioprina.⁴⁵ En el caso de la ciclosporina, podemos encontrarnos algún caso de combinación con prednisona o sirolimus. Existen otras terapias usadas de manera más infrecuente que incluyen fármacos como azatiopina combinada con prednisona, o sirolimus en monoterapia.⁴³

El objetivo de la pauta inmunosupresora es mantener niveles de respuesta inmune que eviten la descompensación y complicación mediante rechazo. En el caso del embarazo, el principal objetivo de terapia con inhibidores de la calcineurina es mantener la concentración farmacológica al mismo nivel que se mantenía antes de la gestación. Debe hacerse una monitorización individualizada en función del tiempo post-trasplante y otras terapias combinadas.

En un estudio japonés realizado en 2014 se observan las diferentes terapias inmunosupresoras que presentan las pacientes y los niveles de inmunosupresión monitorizados. Haciendo referencia a que la concentración mínima de tacrolimus en el momento diagnóstico de la gestación era de 4.5 ng/mL (rango=0.9-10.0 ng/mL), las concentraciones a lo largo de las gestaciones se mantenían estables siendo el nivel mínimo de 4.5 ng/mL (rango = 1.5-10.0 ng/mL).

Es habitual que la gestación implique variaciones en los requerimientos de fármaco inmunosupresor, puesto que durante el segundo y tercer trimestre se aprecia un aumento del

metabolismo de la calcineurina. No es infrecuente que los requerimientos durante esta etapa aumenten con el fin de mantener la misma eficacia inmunosupresora.⁴⁶

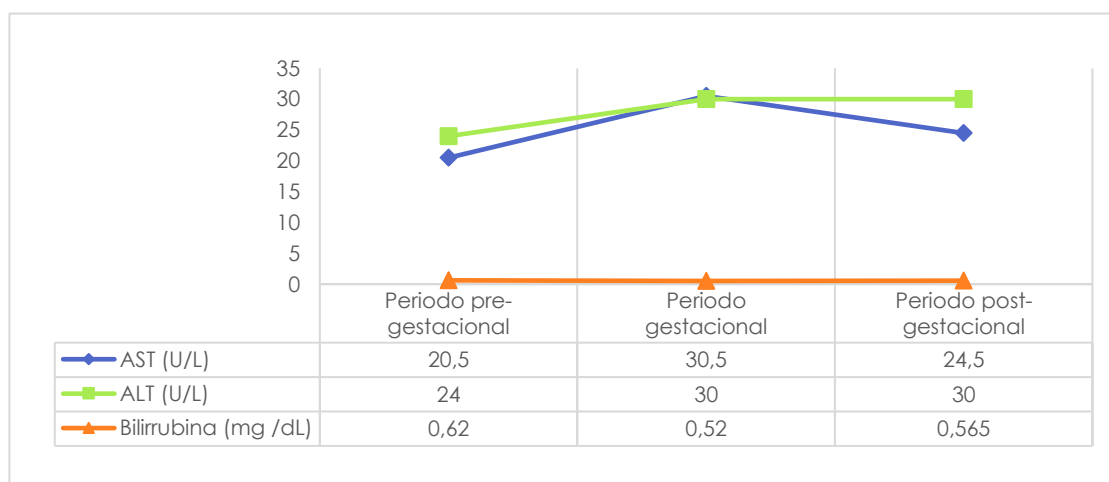
4.2.2. FUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO DURANTE LA GESTACIÓN, RECHAZO AGUDO DEL INJERTO HEPÁTICO.

Los estudios presentes no establecen una correlación estrecha entre la gestación y alteraciones del injerto hepático que deriven en disfunción o rechazo agudo del injerto. Según una revisión sobre la salud reproductiva realizado por Sarkar et al en 2017, existe controversia acerca del rechazo agudo producido como consecuencia de la gestación. El principal factor que predice posibles complicaciones hepáticas durante el embarazo es la función hepática previa. Una función del injerto estable reducirá considerablemente el riesgo de eventos posteriores.

No hay unanimidad en el consejo contracepcional estableciendo un periodo óptimo para la concepción tras un tratamiento con trasplante hepático. Sin embargo se ha observado una menor incidencia de rechazo agudo del injerto (RAI) en mujeres cuyo embarazo se produce 12 meses después de la intervención, en contraste con gestaciones que se producen con anterioridad. La pérdida del injerto se mantiene en cifras bajas, ya que en embarazos concebidos dos años después del trasplante es de 3.5%.³⁶ Finalmente la Sociedad Americana de Trasplante aconseja que las receptoras de un trasplante hepático pospongan el embarazo al menos 1 año después de la intervención, con el fin de normalizar la función del injerto y los niveles de inmunosupresión. Numerosos estudios apoyan esta advertencia confirmando que a mayor intervalo de tiempo entre el trasplante y la gestación se disminuye el riesgo de este tipo de complicaciones.⁴⁷

Los estudios seleccionados establecen un seguimiento de la función hepática mediante la monitorización del injerto a través de diversos parámetros (bilirrubina, LDH, AST, ALT).⁴⁷ La *figura 6*, muestra la evolución de la bioquímica hepática en diferentes momentos, incluyendo la gestación. Se observan las diferentes medias de los parámetros de la bioquímica hepática, así como su incremento o descenso durante el embarazo.⁵⁶

Figura 6: EVOLUCIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA.



Elevaciones en las enzimas hepáticas sugieren un posible deterioro del injerto hepático, por lo que se inicia un seguimiento exhaustivo para determinar la existencia de posibles complicaciones como el rechazo agudo. En casos seleccionados, se valora la posibilidad de realización de biopsia hepática guiada por ecografía como proceso diagnóstico cuando la gravedad del episodio lo requiere. Westbrook et al identifican en su estudio 17 pacientes con RAI, en 16 de ellas se realiza el diagnóstico histológico por medio de biopsia guiada sin complicaciones al respecto en ninguno de los casos. La decisión de la realización de la prueba invasiva es se toma de manera individualizada en cada caso.⁴⁴ Las medidas terapéuticas realizadas en función de los resultados se basan en el ajuste de la terapia inmunosupresora de la paciente en la mayoría de casos.

En un estudio realizado en Reino Unido en 2019 por Kamarajah et al, con una muestra de 83 pacientes y 139 gestaciones, el rechazo agudo se diagnostica a partir de los análisis bioquímicos ya comentados además de una clínica compatible. Se establecen 8 diagnósticos de RAI durante el embarazo y 2 durante el puerperio. Destaca que dos pacientes presentaban una función hepática anormal previa a la gestación que se trató con ajuste de la terapia inmunosupresora. En el caso de las 6 restantes, el tratamiento se realizó mediante el ajuste de sus terapias inmunosupresoras de base añadiendo prednisona.

Lim et al en 2018, realizan un estudio con una muestra de pacientes mayor (93 pacientes, 162 gestaciones). Observan un 12% de RAI durante el embarazo y un 9% durante el puerperio, establecen un tratamiento que combina su terapia de base con prednisona oral o bien bolos de prednisona en dosis decreciente durante un corto periodo de tiempo. El estudio vincula la aparición de este tipo de complicación a la concepción previa a un año post-trasplante.⁴⁹ En esta investigación, 8 mujeres sufren una pérdida del injerto en un lapso de 42 meses tras el embarazo. Las causas del rechazo incluyen: rechazo crónico del injerto, recurrencia de la enfermedad de base, hipertensión portal secundaria a hiperplasia nodular regenerativa y trombosis de la arteria hepática. En ninguno de los casos encuentran correlación alguna con el embarazo.

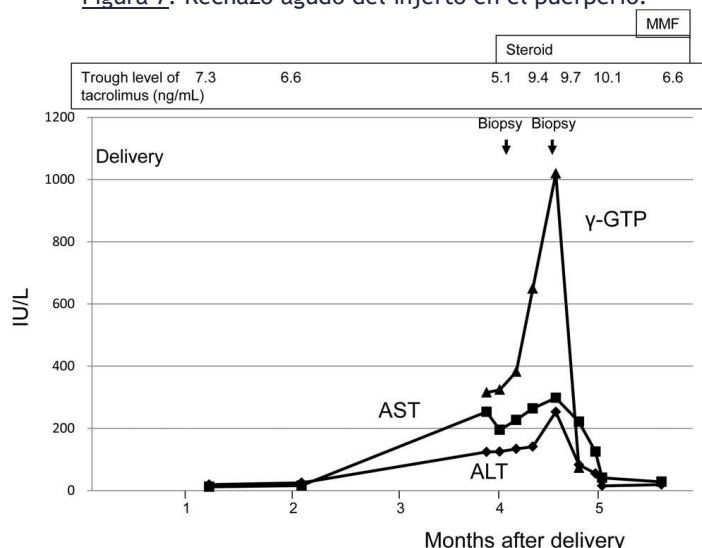
Otro estudio realizado en Japón, establece un protocolo de actuación en casos de RAI similar. El diagnóstico de confirmación mediante biopsia fue realizado en dos pacientes, en una de ellas el RAI se trata mediante ajustes en la dosis de tacrolimus combinando prednisona y MMF (después del parto). En otro de los casos se resuelve el evento de manera espontánea. Otras dos pacientes que sufrieron alteraciones en la bioquímica hepática consiguieron controlar la función del injerto mediante modificaciones de su terapia inmunosupresora de base.⁴⁵

El tipo de pauta terapéutica mantenida con el ajuste de la dosis inmunosupresora previa, en combinación con altas dosis de glucocorticoides se puede emplear de manera segura durante el embarazo en el mantenimiento de la función del injerto o en casos de deterioro hepático.

Weestbrook et al en 2015 aportan datos de un 15% de pacientes que presentan esta complicación. Detecta mayor presencia de rechazo en pacientes con terapias inmunosupresoras basadas en ciclosporina que posteriormente se modificaron a doble terapia con prednisona y azatiopina.⁴⁴ La frecuencia de retrasplante en este tipo de pacientes a posteriori es mayor que en pacientes sin RAI. En la muestra, un 2% presenta una pérdida

del injerto hepático en periodos posteriores, sin embargo no establecen como causa directa el embarazo.

Figura 7: Rechazo agudo del injerto en el puerperio.



La *figura 7* aporta resultados pertenecientes a un estudio japonés de Kubo et al (2014). Recogen la evolución de cuatro pacientes que sufren RAI después de la finalización de la gestación. Agrupa los límites de elevación de las transaminasas para la indicación de diagnóstico mediante biopsia hepática. Asimismo, la introducción de terapia inmunosupresora en forma de bolos de corticosteroides, o en combinación de los mismos con MMF. La función hepática mejora tras estas pautas.⁴³

4.2.3. ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA NO RELACIONADA CON RAI:

Una bioquímica hepática alterada no permite un diagnóstico directo de RAI, debe establecerse previamente el diagnóstico diferencial con otras posibles causas que deriven en esta misma situación.

Una cohorte realizada sobre pacientes retrasplantadas con embarazos posteriores, analiza dos casos de elevación de enzimas hepáticas. En ambos casos se rectifican las dosis de terapia inmunosupresora. No obstante, en una de las pacientes, la elevación del fármaco desencadena un aumento de la presión arterial y de los niveles de creatinina con las enzimas hepáticas mantenidas en niveles altos. El diagnóstico inicial de deterioro del injerto se cuestiona en favor de un diagnóstico de nefrotoxicidad inducida por la terapia inmunosupresora (tacrolimus).⁵⁰ Por el contrario, otros estudios de años anteriores avalan una mejor función hepática con terapias inmunosupresoras basadas en tacrolimus en relación con otras terapias alternativas.⁴²

Las alteraciones hepáticas observadas en el estudio de Kamarajah et al presentaron una bioquímica hepática alterada al inicio del embarazo debida a otras causas previas como hiperplasia nodular regenerativa o hepatitis C cuyo control debe ser minucioso sin confundir el diagnóstico con un RAI.

4.3. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN PACIENTE POST TRASPLANTE HEPÁTICO.

4.3.1. ABORTO E INTERRUPCIÓN VOLUNTARIA DEL EMBARAZO:

Una de las variables a tener en cuenta en el embarazo después de un TH es la tasa de abortos espontáneos. Algunos de los estudios seleccionados no recogen esta complicación entre los eventos ocurridos en el embarazo, es el caso de estudios como el de Jabiri-Zieniewicz et al en 2011, o bien estudios posteriores como el de Mattila et al en 2017.

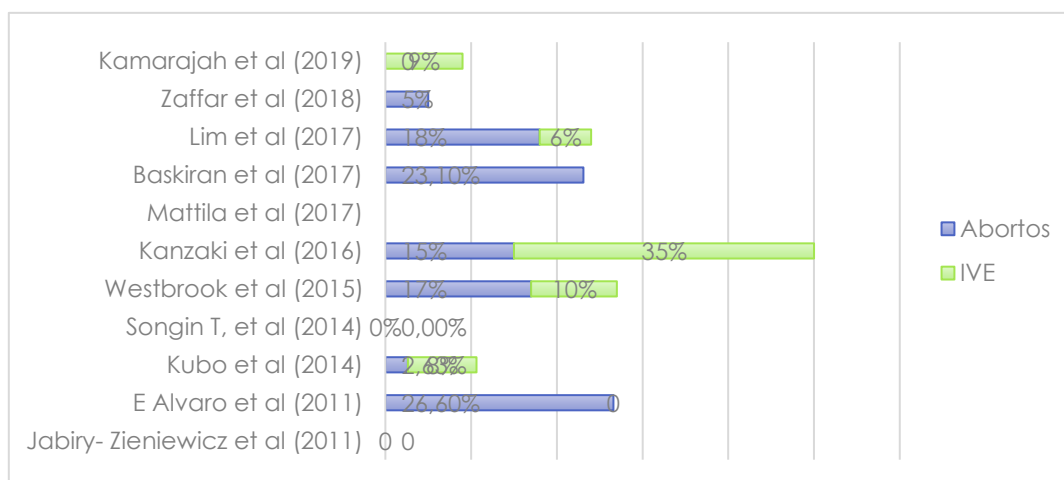
En el resto el porcentaje de abortos espontáneos es variable, por corresponderse a tamaños muestrales muy diferentes entre sí. Los estudios con mayor número de pacientes no superan el 20% de abortos en ninguno de los casos.^{44, 49, 51} El estudio con mayor presencia de abortos data del 2013, donde se recoge un 26.6% en una muestra de 18 pacientes. La media de aborto espontáneo en uno de estos estudios se produce con una edad gestacional de 12 semanas.⁴⁴ Los datos reunidos en otros estudios coinciden en que la presencia de aborto espontáneo se produce en todos los casos durante el primer y segundo trimestre del embarazo.^{45, 49, 50.}

Las causas de aborto espontáneo se desconocen con exactitud. En el estudio de Kamarajah et al se destacan su relación con la inmunosupresión mediante MMF, así como el incremento de otras complicaciones obstétricas. De las 9 pacientes tratadas con MMF en el momento de la concepción 3 sufrieron abortos espontáneos.⁵¹ En otros estudios se destaca esta relación, asociando la exposición a MMF como posible causa de aborto identificando 3/29 abortos con exposición previa al fármaco.⁴⁹

Si comparamos los datos de aborto espontáneo con la población general, en esta el porcentaje oscila un 10-15%.⁵³

En los casos de interrupción voluntaria del embarazo (IVE) las principales causas para la toma de esta decisión son variables. En gran medida se relaciona con la toma de medicaciones en embarazos no planificados, como pueden ser terapias con warfarina.⁴⁴ El tipo de terapia inmunosupresora es para estas pacientes un factor a tener en cuenta si presentan deseo gestacional. Tras el consejo sobre los posibles efectos del tacrolimus, dos pacientes de un estudio inglés deciden realizar IVE. Otros fármacos que llevan a la toma de esta decisión son las terapias que incluyen MMF y sirolimus. Entre el origen de interrupción del embarazo destaca el caso de una paciente con un corto intervalo de tiempo entre el TH y la concepción, decisión tomada ante el riesgo aumentado que presentan este tipo de embarazos no planificados por una función del injerto inestable y niveles inmunosupresores que aumentan el riesgo de complicaciones.⁴³ La tasa de abortos e IVE en receptoras de un trasplante hepático en la literatura se reseñan en la *figura 8*.

Figura 8: Porcentaje de abortos e IVE en estudios seleccionados.



4.3.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL DURANTE LA GESTACIÓN Y PREECLAMPSIA:

La hipertensión arterial inducida por el embarazo es la complicación más frecuente en las pacientes trasplantadas en periodo gestacional.⁴⁷ En un estudio japonés el porcentaje de pacientes con esta complicación asciende al 17,1%, y señala que la incidencia aumenta significativamente en pacientes con edades superiores a 33 años en relación con pacientes en edades más tempranas.⁴³ Por otra parte, también se haya en mayor medida en pacientes con una tensión arterial (TA) previa al embarazo alterada, la cual incrementa el riesgo de desarrollo de preeclampsia.⁴⁹ Westbrook et al analizaron 41 pacientes con complicaciones hipertensivas en el embarazo, de las cuales 17 habían recibido con anterioridad tratamiento hipertensivo previo a la gestación.⁴⁴

La comparación con respecto a la población general que investiga el estudio de Lim et al en 2018, destaca un incremento de esta complicación en pacientes post TH. Siendo de este modo la prevalencia de hipertensión inducida por el embarazo 6% y 10 % respectivamente, la de preeclampsia 0.5% y 12% respectivamente y la eclampsia un 1.96% superior que en la población general.⁴⁹ Alguno de los estudios seleccionados con mayor muestra de pacientes, presentan un 15% de preeclampsia y eclampsia entre las pacientes estudiadas.⁴⁴ En otros con tamaño muestral más reducido las alteraciones de la tensión arterial durante la gestación se elevan hasta el 35%.⁵⁰

Algunas de estas investigaciones tratan de estudiar la relación del aumento de la tensión arterial con determinados factores específicos de la receptora de un trasplante hepático. Analizan el efecto de las diferentes terapias inmunosupresoras que se suministran, aunque la presencia de HTA, preeclampsia o eclampsia no parece presentar diferencias significativas en terapias con ciclosporina en comparación con el tacrólimus.⁴⁴

La HTA en el embarazo es especialmente relevante por la necesidad de finalización de la gestación en algunos de los casos. Puede derivar en otras patologías ya comentadas como preeclampsia e incluso otras de mayor gravedad como el síndrome HELLP.^{40, 49} Por esto es una complicación que se asocia habitualmente a otros eventos neonatales como el incremento de la prematuridad.⁴⁹

Los datos en la población general se corresponden a porcentajes de HTA entre un 6-10%, mientras que la preeclampsia se reduce hasta un 2.3-3%.⁵⁴

4.3.3. DIABETES GESTACIONAL:

Los datos recogidos por los estudios sobre pacientes con diabetes gestacional son limitados. Algunos aluden a la presencia de alguna paciente con diabetes previa al embarazo que continúa con terapia insulínica durante la gestación.⁴⁰ Los estudios que incluyen entre las complicaciones de la gestación alteraciones de la glucemia como es la diabetes, presentan incidencias del 7%⁴⁴, 11,1%⁴⁷ y 14%.⁵⁰ Uno de los estudios incluye 3 pacientes con este tipo de complicación; relaciona la aparición del evento en dos casos con el tratamiento con glucocorticoides, el caso restante de diabetes gestacional se asocia con el tipo de gestación (gestación múltiple).⁵⁰ En estudios recientes como el de Kamarajah et al no se presentaron casos de diabetes gestacional.⁵¹

La prevalencia de diabetes gestacional que nos ofrecen estudios sobre este problema como es el caso de Plows et al en 2018, establece un porcentaje del 16.5% a nivel mundial de esta complicación, claramente superior a los datos recogidos en los estudios seleccionados.

4.3.4. INFECCIONES:

El riesgo de infecciones durante la gestación en este tipo de pacientes puede verse relacionada con la terapia inmunosupresora que estas mantienen.

La incidencia de este tipo de complicación se mantiene alrededor del 10% en algunos de ellos.^{42, 47} En otros, establecen la infección del tracto urinario como una de las complicaciones más frecuentes (18%) en pacientes post trasplantadas con regímenes inmunosupresores prolongados. En este mismo estudio, una de las pacientes presenta una infección intrauterina en combinación con aparición de sufrimiento fetal agudo que obliga a la finalización del embarazo mediante cesárea.⁴⁰

Los casos de sepsis bacteriana que registran Westbrook et al ascienden a un 15%. La mayoría de los eventos se relacionan con complicaciones hepáticas. Es el caso de una paciente con septicemia secundaria a un absceso hepático durante el puerperio. Otro de los eventos se produce a consecuencia de la sobreinfección de ascitis por estreptococos en la semana 20 de embarazo. Por último, destaca la infección de una paciente desencadenada por bolos de metilprednisona pautados previamente como tratamiento de rescate de un RAI.⁴⁴

Otros estudios recogen infecciones de carácter más leve, incluyen eventos relacionados con infección de catéter o colangitis aguda que se solucionan de manera apropiada con tratamiento antimicrobiano.⁴⁵

Lim et al 2018 registran una incidencia de infecciones del 13% durante el embarazo o en el postparto. Estableciendo mayor susceptibilidad de desarrollo e infecciones en pacientes

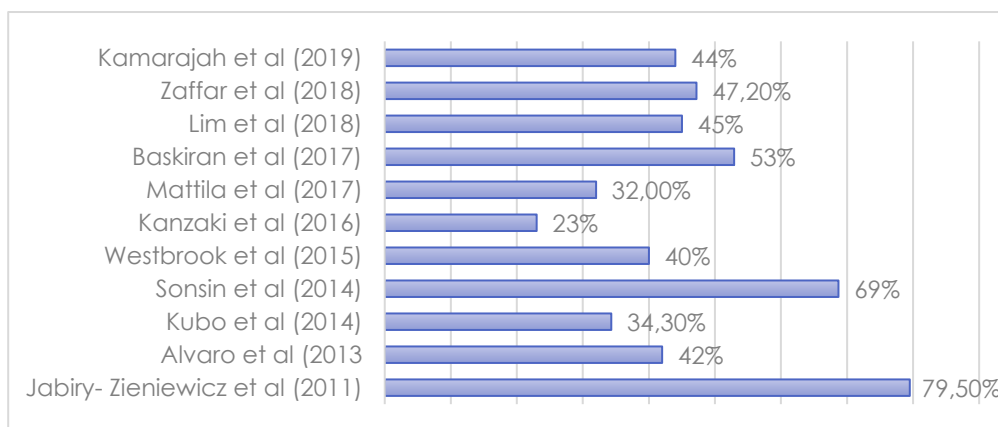
con terapias inmunosupresoras que incluyen corticoesteroides en la pauta inmunosupresora.⁴⁹

4.3.5. TIPO DE PARTO:

En los estudios seleccionados distinguen el tipo de finalización de la gestación entre parto vaginal (con sus posibles variantes hacia parto instrumentalizado si la situación lo requiere) y parto finalizado por medio de cesárea.

Algunas investigaciones de 2011, entre las que destacamos una serie de casos, el número de partos vaginales se reduce a un 20%⁴¹, otra con mayor número de pacientes presenta valores similares.⁴⁰ Estudios posteriores presentan un número de partos vaginales normales o asistidos que asciende a un 58%, significativamente mayor que el número de cesáreas (42%).⁴² Este porcentaje se mantiene en estudios sucesivos durante los años siguientes.^{43, 44} Finalmente el número de partos vaginales sigue manteniéndose ligeramente superior a los partos finalizados mediante cesárea en investigaciones actuales. En la *figura 9* observamos la incidencia de cesáreas a lo largo de los últimos años recogidas en los estudios seleccionados.

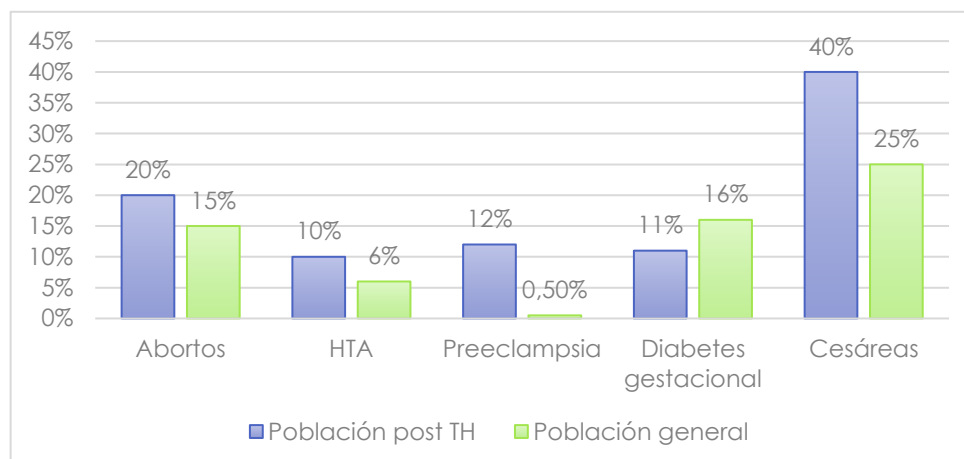
Figura 9: Incidencia de cesáreas en estudios seleccionados.



Las cesáreas se realizan en base a recomendaciones obstétricas. Destacan las indicaciones por complicaciones como preeclamsia, pérdida de bienestar fetal, trabajo de parto prolongado o cesárea previa en otros embarazos.^{40, 45} El momento de indicación de la cesárea puede realizarse manera electiva o en función de la evolución durante el trabajo de parto.⁵⁰ Los partos pre término se finalizan en mayor medida por medio de cesárea, en contraste con los partos a término en los que la vía vaginal es mayor, al igual que en la población general.⁴²

Si comparamos los resultados obtenidos en estos casos con la población general, el registro del instituto nacional de estadística establece un 25.6% de nacimientos terminados mediante cesárea, dato significativamente menor que el número de cesáreas recogidos en las pacientes trasplantadas, que oscila alrededor del 40%.

Figura 10: Complicaciones obstétricas en la población trasplantada y población general.



La figura 10 resume las principales complicaciones de la gestante, comparando la incidencia entre las pacientes que recibieron un trasplante previo frente a la población general.

4.4. COMPLICACIONES NEONATALES.

4.4.1. MUERTE NEONATAL/FETAL:

La incidencia de este evento en madres post TH se mantiene en valores reducidos. La frecuencia de muerte fetal durante el parto e incluso neonatal, se produce por regla general en porcentaje inferior al número de abortos espontáneos.

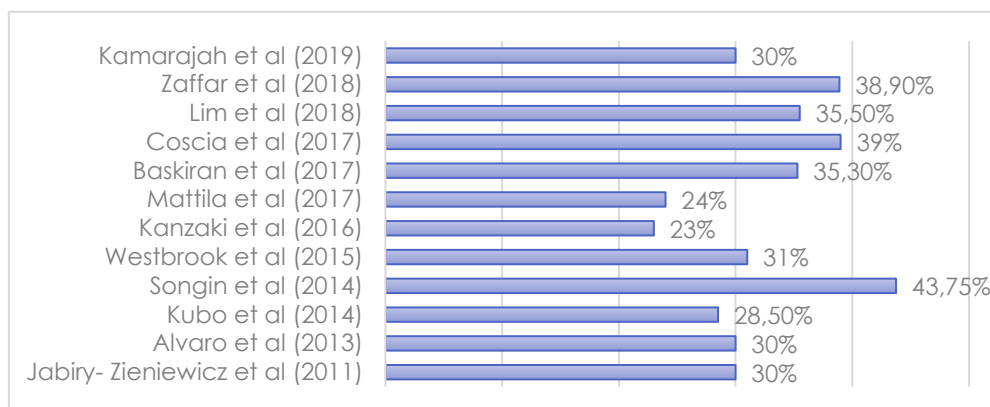
En el estudio de Zaffar et al en 2018 realizado en Canadá, el número de muertes fetales superó en un caso el número de abortos espontáneos. Esta complicación se da a las 21 semanas, 22 semanas y 31+1 semanas en cada uno de los casos. Entre las posibles causas, se destaca la asociación con otras complicaciones obstétricas como es la presencia de preeclampsia en uno de los casos. También se establece una posible relación con la elevación de enzimas hepáticas en otro de los casos, sin llegar a relacionarse claramente con RAI.

Otro estudio del mismo año que recoge la frecuencia de muertes fetales recoge este tipo de evento en un 1% de embarazos.⁴⁹ En años previos se establece la frecuencia de esta complicación entre un 6%⁴² o un 11.5%.⁴⁷ Sin embargo, encontramos entre los estudios seleccionados, investigaciones que no recogen este dato como complicación.⁴⁶

4.4.2. PREMATURIDAD:

Se consideran prematuros, todos aquellos recién nacidos con una edad gestacional inferior a 37 semanas. En el caso de pacientes trasplantadas previamente, el número de gestaciones que finaliza pre término se mantiene elevado. La media de edad gestacional en algunos estudios permanece en torno a las 36 y 38 semanas con rangos de 37-42 semanas.⁴⁶ Sin embargo del 31% de prematuros solo un 6% supera las 30 semanas de edad gestacional. La incidencia de prematuridad en receptoras de un trasplante hepático en la literatura se reseña en la figura 11.

Figura 11: Incidencia de prematuros en estudios seleccionados.



La causa principal de esta complicación es la prematuridad inducida de manera terapéutica, medida que obliga a finalizar la gestación a consecuencia de otras complicaciones maternas como son: preeclampsia, descompensaciones hepáticas o rotura prematura de membranas. Entre las complicaciones fetales que pueden obligar a la finalización de la gestación destaca el CIR.^{44, 45} Ante el riesgo en este tipo de pacientes, se establece de manera individualizada la posibilidad de pautas de corticoides intramusculares para acelerar el desarrollo pulmonar fetal entre las 24 y 34 semanas. Sin embargo no se ejecuta como procedimiento de rutina.³²

En un estudio reciente (Lim et al. 2018) se establece un incremento del riesgo de prematuridad vinculado al intervalo de concepción desde el trasplante hepático, de modo que las pacientes cuya gestación se produce en el año posterior al TH tienen mayor riesgo de desarrollo de esta complicación.⁴⁹ Si bien, Kamajarah et al. parecen no encontrar diferencias significativas entre el tiempo de concepción (12 meses antes o después de la cirugía), ni con el tipo de régimen inmunosupresor utilizado antes de la concepción.⁵¹

Con el fin de profundizar la causa que precipita la aparición de un mayor número de partos pre término, el estudio de 2018 trata de identificar las diferencias presentes en las pacientes. Además del intervalo post trasplante, se detectan diferencias en la edad y las concentraciones séricas de sodio. Este estudio da especial importancia al impacto de la función renal sobre la evolución de la gestación en este tipo de pacientes. De este modo relacionan una menor tasa de filtrado glomerular con una mayor incidencia de nacimientos pre término. Valores de filtrado glomerular inferiores a 90 mL/minuto se asocian de manera relevante a este tipo de complicación, aumentando significativamente la presencia de este tipo de eventos en pacientes cuyos filtrados glomerulares descienden a 60 mL/minuto. Se establece una relación de manera directa entre la media de edad gestacional con el estado de la función renal.

4.4.3. PESO AL NACIMIENTO:

El peso establecido entre los parámetros normales en un recién nacido se incluye entre 2500 g y 4000 g. De este modo aquellos neonatos que no superen los 2500 g se consideran recién nacidos de bajo peso.⁵⁷

En los estudios seleccionados, si comparamos las medias del peso en cada una de las investigaciones, concluimos que en la mayoría de los casos el peso del recién nacido se

mantiene por encima del límite de clasificación en bajo peso. Algunos estudios recogen pesos estimados de 2587 ± 909.3 g e incluso en otros la media asciende hasta 3147 ± 658 g.^{47, 50}

La presencia de bajo peso al nacer en los diferentes estudios es una complicación variable. En el grupo de neonatos que poseen este tipo de complicación debemos hacer distinciones entre aquellos que presentan muy bajo peso al nacer, por debajo de 1500 g e incluso neonatos con pesos extremadamente bajos por debajo de 1000 g. No aparecen complicaciones maternas con las que se relacione este evento de manera constante, la aparición de esta condición en los RN de las pacientes es variable.

Un estudio de 2011 establece la prevalencia de esta complicación en un 20% (8/40). Sin embargo, en uno de los casos el peso desciende hasta 1420 g a consecuencia de un síndrome de transfusión feto fetal en un embarazo gemelar.⁴⁰ Otros eventos que provocan esta situación de manera más frecuente son complicaciones obstétricas como la preeclampsia.⁴⁴ Kubo et al. 2014 identifican en su investigación 12 RN de un total de 31 con esta característica, de los cuales 4 de ellos presentan pesos inferiores a 1500 g.

El único factor que se relaciona con mayor presencia de bajo peso e incluso prematuridad, es el tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina.³⁶ Por otra parte, no se identifican eventos relacionados con el trasplante hepático previo que provoquen de manera directa infra peso en los recién nacidos. Así mismo, complicaciones tales como el RAI, diabetes gestacional o bien infecciones no se establecen como causa directa de bajo peso al nacer.

En comparación con la población general, la presencia de bajo peso al nacer es superior en las pacientes con trasplante hepático previo. De este modo, en la población general los RN con bajo peso o alteración de la talla y el peso de manera conjunta, incluyen alrededor de un 3% del total de los recién nacidos (RN).⁵⁷ Lo que contrasta con alguno de los estudios en el que porcentaje de neonatos con bajo peso asciende al 29%.⁴⁴

4.4.4. CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO (CIR):

La aparición de CIR, es un fenómeno que implica una disminución de la velocidad de crecimiento fetal. El diagnóstico se establece en estos casos durante el seguimiento en el embarazo por medio de ecografía. Esto establece que en el momento del nacimiento el feto no ha alcanzado el desarrollo óptimo para su edad gestacional, independientemente del peso que presente cuando finaliza el embarazo.⁵⁷

La aparición de esta complicación en las gestaciones de pacientes trasplantadas es infrecuente. A pesar de que no se recoge de manera constante en todos los estudios, observamos que en alguno de ellos la incidencia de CIR es similar a la incidencia de neonatos con bajo peso, rondando el 20%.⁴⁰ En otros llega a ser ligeramente superior ascendiendo hasta el 23%. Sin embargo, dos de los estudios incluidos que recogen la presencia de esta complicación presentan incidencias inferiores a las anteriores, entre un 3-6%.^{44, 50}

Con el objetivo de identificar el origen de aparición de este evento, tratan de relacionar esta complicación con el momento en el que se produce la gestación con respecto al TH (<3 años post TH, >3 años post TH). Identifican una mayor proporción de pacientes que

presentan hipertensión inducida por el embarazo y RN con CIR en el grupo de pacientes cuya concepción se realiza en un intervalo de tiempo inferior con respecto al TH.⁴³

La exposición a determinadas terapias inmunosupresoras puede desencadenar este tipo de complicación, se han notificado casos con fármacos como la azatioprina. Sin embargo, no se establece una clara relación causal, pudiendo ser originado por otras comorbilidades maternas.³⁶

4.4.5. PATOLOGÍA NEONATAL Y RELACIÓN CON LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA:

En la patología neonatal se recogen diferentes tipos de eventos. Desde alteraciones durante el parto, como es la asfixia neonatal, hasta malformaciones congénitas en relación con la terapia inmunosupresora de base de la madre.

El estado de los neonatos al nacimiento es bueno, generalmente el test de Apgar se mantiene en torno a 8-10 puntos. No se observa un gran número de complicaciones entre las gestaciones registradas. Incluso algunos de los estudios incluidos carecen de este tipo de eventos entre los RN.⁴⁷

La única muerte neonatal recogida en uno de los estudios se produce a consecuencia de una prematuridad extrema de 23 semanas.⁵⁰

En un estudio realizado en 2013 no se observan patologías congénitas en los RN, sin embargo en dos de ellos se desarrolla un acortamiento de huesos largos en la semana 28 de embarazo, a pesar de ello no se detectan anomalías fetales al nacimiento.⁴² Lo contrario sucede en otro estudio de 2016 en el que las únicas alteraciones detectadas se producen en dos casos, en uno de ellos una tetralogía de Fallot y en el otro caso hidronefrosis congénita.⁴⁵ Otras investigaciones incluyen malformaciones congénitas como: anomalías congénitas del oído externo, comunicación interventricular, malformaciones esqueléticas, labio leporino y paladar hendido, hipospadias, etc. En todos estos casos el número de pacientes que presentaba este tipo de patología era reducido.^{40, 42, 43, 51}

Uno de los principales problemas que plantea el embarazo en estas pacientes es el mantenimiento de la terapia inmunosupresora y sus posibles consecuencias sobre el feto. No existe consenso sobre el tratamiento óptimo. Las pacientes deben ser informadas sobre los riesgos que supone la concepción durante el tratamiento inmunosupresor que reciben.

Las terapias inmunosupresoras atraviesan la placenta, detectándose niveles variables de fármaco inmunosupresor en la circulación fetal, de modo que si la terapia no es adecuada pueden producirse alteraciones fetales.^{37, 58} Sin embargo, la prevalencia de malformaciones congénitas en RN cuyas madres sufrieron un TH es similar a la prevalencia en la población general (3-5%). No se establece un patrón específico de malformaciones atribuibles a los efectos del régimen inmunosupresor, excepto en el caso del micofenolato de mofetilo.

Como destacamos previamente, la pauta inmunosupresora con MMF se asocia a un mayor número de abortos. En el caso de las malformaciones congénitas, existe asociación con malformaciones faciales (labio leporino, paladar hendido, microtia), hernia diafragmática congénita y defectos cardíacos congénitos. Es por esto que el MMF está contraindicado durante el embarazo, clasificándose como clase D en las categorías de la

FDA. Debe ser suspendido en un periodo de 6 semanas previas al embarazo para reducir el riesgo de complicaciones. De no ser así el riesgo de aparición de estas complicaciones aumenta en embarazos no planificados.^{34, 37}

Sin embargo, en los estudios primarios seleccionados la presencia de malformaciones congénitas no solo se asocia al tratamiento con MMF. En uno de los casos registrados la terapia de base incluía azatioprina, ciclosporina y prednisona. En un estudio más reciente se recoge un único caso de malformación congénita cuya madre mantenía tratamiento inmunosupresor basado en tacrolimus.^{47, 51} A pesar de lo cual no se puede establecer una relación causal en estos casos.

Los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus, forman parte de las pautas inmunosupresoras más frecuentes utilizadas en pacientes con TH. A lo largo de diferentes estudios no se ha encontrado relación entre el incremento de malformaciones en presencia de este tipo de terapias con respecto a la población general.

En el caso de la azatioprina no hay evidencias sobre el incremento del riesgo de anomalías fetales, no obstante, se detecta un incremento de los eventos hematológicos (anemia, trombocitopenia, leucopenia). Este fármaco es utilizado en muchas ocasiones en el cambio de la pauta inmunosupresora de MMF en embarazos planificados, por lo que se establecen pautas conjuntas de azatioprina con inhibidores de la calcineurina.

Fármacos como los corticoesteroides se consideran seguros durante el embarazo, algunos como la prednisona son utilizados frecuentemente en terapia de rescate en el fallo hepático. Más controvertido es el uso de sirolimus y everolimus. En este caso, en estudios realizados en animales se detectan alteraciones congénitas.³⁶

4.4.6. LACTANCIA MATERNA:

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda en la población general durante los primeros 6 meses de vida la lactancia materna como alimentación exclusiva en el RN. En el caso de pacientes con TH previo que deben mantener su régimen inmunosupresor de base, la lactancia materna se considera una medida controvertida por las posibles consecuencias de exposición farmacológica para el RN.

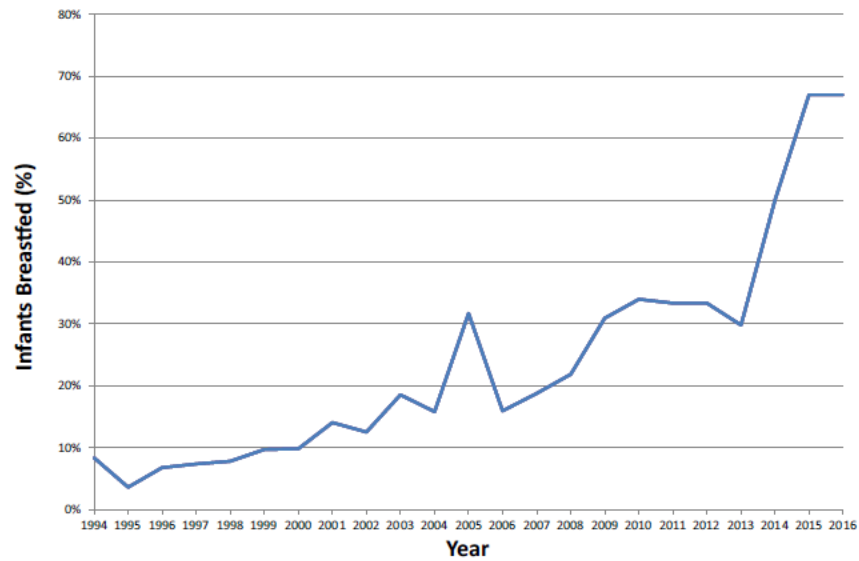
La exposición al fármaco a través de la leche materna es menor que la exposición durante la gestación. El riesgo de exposición del fármaco inmunosupresor en el RN depende del tipo de fármaco al que la madre está expuesta. En este caso los corticosteroides o la azatioprina son considerados seguros durante la lactancia. En el caso de los inhibidores de la calcineurina se detectan pequeñas cantidades en leche materna, sin embargo estas son insuficientes para provocar efectos secundarios sobre la descendencia.³⁶ La concentración sérica de fármacos como el tacrolimus se torna indetectables después de dos semanas tras la exposición.

El tratamiento con otros fármacos como son MMF, everolimus o sirolimus no se recomienda por la falta de estudios sobre la presencia de fármaco en leche materna.^{32, 36}

El principal riesgo que se baraja en el RN es un incremento de la susceptibilidad a infecciones, no obstante, algunos estudios no identifican un incremento de este tipo de complicación.

En la *Figura 12* (Sarkar et al. 2017), se observa la tendencia temporal de lactancia materna en pacientes trasplantadas previamente, recogido por “Transplant Pregnancy Registry International”

Figura 12: Prevalencia de la lactancia materna en pacientes trasplantadas a lo largo del tiempo.



5. ESTUDIO CLÍNICO

En el período comprendido entre julio de 1994 y diciembre de 2019 se constató el desarrollo de 5 gestaciones en 4 receptoras de un trasplante hepático que cumplían los criterios de inclusión del presente estudio.

Las mujeres fueron trasplantadas en el período comprendido entre noviembre de 1998 y febrero de 2014. Las respectivas indicaciones de trasplante fueron cirrosis alcohólica, enfermedad de Wilson, metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino tipo carcinoide de origen bronquial e insuficiencia hepática aguda grave por hepatitis autoinmune. La edad media en el momento del trasplante fue de 27,7 años, con un rango de 14-40 años. El intervalo de tiempo entre el trasplante y la gestación fue de 3, 7, 7, 11 y 21 años, respectivamente. Todas las receptoras tenían un injerto normofuncionante en el momento de la gestación, aunque una de ellas presentaba un rechazo crónico ductopénico parcialmente controlado con inmunosupresión a altas dosis y otra había presentado una hepatitis inmune de novo, asimismo controlada con intensificación de medicación inmunosupresora. La inmunosupresión en el momento de la gestación era tacrolimus en monoterapia en dos casos, y tacrolimus, azatioprina y prednisona en los otros dos casos. Una de las pacientes presentaba una diabetes con mal control metabólico por falta de adherencia como principal complicación post-trasplante. El resto de las receptoras no mostraba comorbilidad significativa. La función renal fue normal a lo largo de todo el período de estudio.

Una de las receptoras sufrió un aborto a las seis semanas, siendo además la única que recibió tratamientos de fertilidad y la que presentaba una diabetes con mal control. Las otras cuatro gestaciones llegaron a término sin presentarse complicaciones reseñables a lo largo de todo el período de gestación. Asimismo, la función del injerto y la bioquímica no presentaron alteraciones, e incluso la bioquímica hepática mejoró en las receptoras con eventos inmunológicos previos a la gestación. Una receptora sufrió rotura prematura de membranas. Tres partos fueron por vía vaginal, en un caso con necesidad de parto instrumental con ventosa. Los recién nacidos fueron sanos, con pesos al nacer entre 3250 y 3700 gramos y tests de Apgar de 8-9 puntos. No se apreciaron complicaciones puerperales.

No se detectaron eventos inmunológicos ni otros relacionados con el trasplante a lo largo de las gestaciones. No fue necesario incrementar la terapia inmunosupresora o administrar corticoides por vía intravenosa. No se apreciaron infecciones potencialmente relacionadas con el estado de inmunodepresión. Tampoco fue necesaria la realización de estudios histopatológicos hepáticos. Sin embargo, en el puerperio, la receptora con el rechazo crónico preexistente presentó aumento de enzimas hepáticas y requirió aumento de la medicación inmunosupresora y la realización de una biopsia hepática, aunque esta no mostró deterioro histológico respecto a las biopsias hepáticas efectuadas antes de la gestación.

En el momento actual todas las receptoras están vivas y con injertos hepáticos normofuncionantes, tras una media de 4.9 años de seguimiento tras el parto.

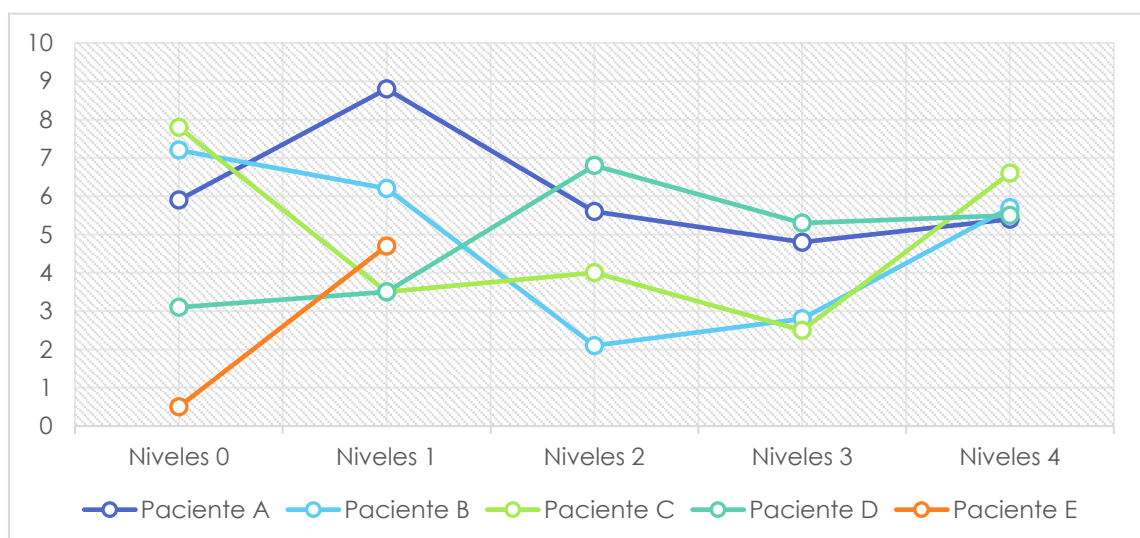
En la siguiente tabla se recogen las principales características en el seguimiento de cada paciente mostrando las posibles diferencias entre ellas.

TABLA 2:

Paciente	EDAD ACTUAL	EDAD TH	INDICACIÓN TH	INMUNOSUPRESIÓN		Patología previa	EMBARAZO	Complicación hepática / Obstétrica	Tipo de parto
				Gestación	Parto				
A	44	27	TNE	Tacrolimus , prednisona , AZA	Tacrolimus, prednisona, AZA	-	G3P2A1	NO	Vaginal
B	44	27	TNE	-	-	-	-	NO	Vaginal
C	46	30	Wilson	Tacrolimus	Tacrolimus	-	G1P1A0	NO	Vaginal (ventosa)
D	36	14	IHAG autoinmune	Tacrolimus , AZA, deflazacort .	Tacrolimus, prednisona, deflazacort	HTA, Rechazo hepático crónico.	G2P1A1	Puerperio	Cesárea
E	47	40	Cirrosis OH	Tacrolimus	-	DM	G1P0A1	-	-

En la *figura 13*, observamos los niveles de inmunosupresión a lo largo del tiempo en base a los datos recogidos en cada paciente. No identificamos una tendencia general aplicable a todos los casos, cada paciente sufre variaciones en los niveles de inmunosupresión a lo largo de la gestación sin relación con eventos de rechazo del injerto o bien otras complicaciones.

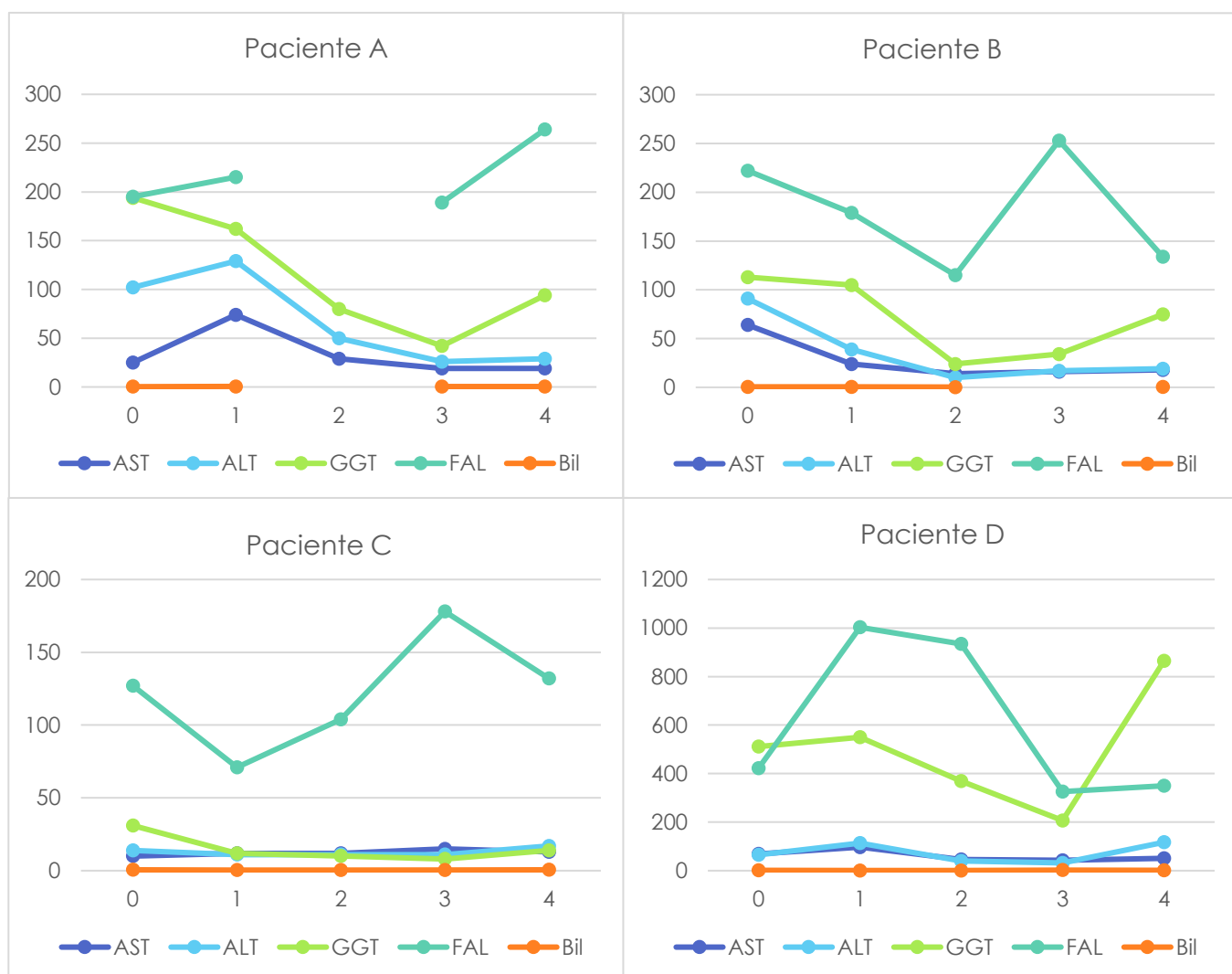
Figura 13. Seguimiento de los niveles inmunosupresores.



En la *figura 14* observamos el seguimiento de la función hepática a lo largo del tiempo en las pacientes del presente estudio. En tres de las pacientes (paciente A, paciente B, paciente C) la función hepática tiende a mantenerse estable a lo largo de todo el estudio, con pequeñas diferencias en los valores de AST y ALT que suelen mantenerse en cifras decrecientes, indicativos de mejoría en la función hepática. En las últimas mediciones estas tres tuvieron un ascenso de los niveles de FAL (fosfatasa alcalina).

La función hepática en la paciente D evoluciona de manera diferente al resto de las pacientes. A pesar de que la AST y ALT se mantienen en valores constantes durante todo el seguimiento, se producen elevaciones de FAL y GGT que difieren de la evolución hepática observada en el resto de las pacientes. Esto puede relacionarse con una función hepática previa alterada a consecuencia de un rechazo crónico controlado.

Figura 14: Seguimiento de la función hepática.



6. DISCUSIÓN

Los resultados confirman que es posible el desarrollo de un embarazo exitoso en este grupo de pacientes. Las mujeres incluidas en la revisión sufrieron una restauración de su fertilidad que les ha permitido cumplir su deseo gestacional posterior.

El intervalo de tiempo entre la intervención y la gestación cobra especial relevancia, ya que como comentamos en numerosas ocasiones es uno de los factores que interviene en el incremento del riesgo para la madre y el feto. La mayoría de los estudios incluidos concluyen en que mujeres cuyos embarazos se producen durante los 12 meses posteriores al trasplante hepático presentan un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones. Otros extienden estas diferencias a un intervalo de tiempo mayor, llegando hasta los 3 años post TH.

Existe discrepancia sobre el momento óptimo para la gestación, debiendo individualizarse en cada caso. Sin embargo la recomendación general tras la restauración de la fertilidad, se rige por una función hepática estable así como niveles constantes de terapia inmunosupresora. Es recomendable realizar un consejo contraceptivo cuando no se cumplen estos objetivos, con el fin de reducir embarazos con mayor tasa de complicaciones. Por otro lado, debe evitarse el uso de fármacos inmunosupresores con posibles repercusiones sobre el feto si la paciente presenta deseo genésico próximo.

Las repercusiones de la gestación sobre el injerto hepático son variables. No existe una relación causal definida entre el embarazo y el rechazo agudo del injerto. El estado de la función hepática previa a la concepción es determinante en el desarrollo de complicaciones. La experiencia ofrece datos de que un manejo y seguimiento exhaustivo de este tipo de embarazo de riesgo permite detectar variaciones precoces de la función hepática. Se recogen algunos casos en los que las pacientes evolucionan hacia un rechazo agudo del injerto, el tratamiento de este tipo de evento se consigue mediante un tratamiento conservador. El control del RAI se consigue mediante la modificación de las pautas inmunosupresoras de base. En la mayoría de los casos concluyen con la resolución exitosa del evento inmunológico.

La condición de receptora de injerto hepático establece la gestación como un embarazo de riesgo. En la mayor parte de los estudios incluidos encontramos una mayor incidencia de complicaciones obstétricas que en la población general. Sin embargo, el manejo de este tipo de alteraciones se realiza por parte del equipo obstétrico al igual que en las pacientes que no han sido receptoras de un trasplante hepático previo. Debe realizarse un seguimiento riguroso de las mismas con el fin de detectar posibles complicaciones y adelantarse a estas para preservar la salud materna y neonatal. Para esto es imprescindible un equipo multidisciplinar que incluya

como decíamos especialistas en obstetricia, así como una unidad de trasplante hepático para que realicen un seguimiento conjunto de la paciente.

Los abortos e IVE forman parte de los eventos con más diferencias con respecto a la población general. Las gestaciones que finalizaron con aborto o IVE ascienden alrededor del 25%, mientras que en la población general la prevalencia de este evento se mantiene en cifras del 10-15%. No obstante, si realizamos un seguimiento en el tiempo, observamos que las tasas más altas de aborto se incluyen en los estudios más antiguos, viéndose reducidas por debajo del 5% en estudios recientes.⁵⁰ Esto puede deberse a los avances médicos, así como a una mejora en el seguimiento y manejo del embarazo en este contexto.

Entre las complicaciones obstétricas más frecuentes que nos encontramos en receptoras de injerto hepático se encuentra la HTA inducida por el embarazo. A pesar de que sobre esta complicación intervienen otros factores como la edad materna, las variaciones con respecto a la población general son claras. La HTA en pacientes post TH asciende hasta el 10-15%, mientras que en la población general se mantiene por debajo del 6%. Del mismo modo, situaciones de mayor gravedad como son la preeclampsia o la eclampsia se ven incrementadas en gestantes previamente trasplantadas, llegando hasta un 12%. Por el contrario, en la población general esta complicación se mantiene sobre un 3%.^{49, 54}

El riesgo de infecciones se relaciona en mayor medida con los regímenes inmunosupresores que con el embarazo. Es cierto que la gestación implica variaciones en los requerimientos del fármaco inmunosupresor, sin embargo no está demostrado que incremente el riesgo de desarrollo de infecciones. El tipo de régimen inmunosupresor es determinante en el aumento de infecciones durante esta etapa, siendo especialmente relevantes las pautas basadas en corticosteroides.⁴⁹

Uno de los eventos donde observamos mayores diferencias es el modo de finalización de la gestación. Haciendo referencia al tipo de parto que se realiza, distinguimos por una parte el parto vaginal con sus posibles variantes y el parto por cesárea. En este caso, los embarazos finalizados mediante cesárea son claramente superiores en pacientes tratadas con un trasplante hepático previo, ascendiendo hasta un 40%. Con respecto a la población general el Instituto Nacional de Estadística ofrece datos que no superan el 26%. Destacamos aquí la tendencia general de los últimos años a la reducción de realización de cesáreas, cayendo desde casi un 80% en estudios realizados en 2011 hasta un 44% en estudios más recientes de 2019.^{40, 51} A diferencia de las indicaciones de cesárea realizadas de manera sistemática en estudios más antiguos (2011), actualmente no existe una recomendación general para la finalización de la gestación mediante cesárea por presentar la condición de trasplante hepático previo. Este tipo de intervención se realiza en base a recomendaciones obstétricas.^{40, 45}

Los datos recogidos sobre la repercusión de este tipo de gestaciones sobre el neonato son variables. La mayoría de los embarazos se consideran favorables teniendo en cuenta la salud de la descendencia. Por lo general este tipo de complicaciones se mantienen en valores reducidos, no obstante, existe mayor incidencia de algunas de ellas con respecto a la población general.

Complicaciones como la muerte fetal o neonatal presentan una incidencia muy baja. Existe cierta evolución en el tiempo, en estudios recientes se recoge esta complicación por debajo del 1% con respecto a otros más antiguos que recogen datos del 6-11,5%.^{42, 47, 49}

Una de las complicaciones más frecuentes en este tipo de pacientes y en la población general es la prematuridad. Algunos de los estudios incluidos recogen prevalencias de hasta un 44% de neonatos nacidos antes de la semana 37.⁵⁶ Las causas que provocan la finalización del parto pretérmino son principalmente inducidas de manera terapéutica por otras posibles complicaciones (preeclampsia, eclampsia) que obligan a la finalización de la gestación. También se observa como posible causa precipitante un intervalo de tiempo menor entre la intervención y el momento del embarazo, observando mayor incidencia de prematuridad en embarazos concebidos en el año posterior al trasplante hepático.⁴⁹ Debemos insistir en la importancia de la correcta función hepática además de mantener la terapia inmunosupresora en niveles estables antes de recomendar el cumplimiento del deseo gestacional.

Ligada a esta complicación nos encontramos las variaciones de peso de los recién nacidos. En este caso la incidencia de recién nacidos con bajo peso al nacer asciende hasta un 20% en alguno de los estudios. Sin embargo no aparecen complicaciones maternas con las que se relacione este evento de manera constante. En la población general los recién nacidos con bajo peso o alteración de la talla y el peso de manera conjunta incluyen un 3% del total, lo que difiere de incidencias en receptoras de un trasplante hepático que superan el 20% en algunos de los estudios seleccionados.

La incidencia de crecimiento intrauterino retardado recogida en algunos estudios es similar a la de neonatos con bajo peso al nacer. Con todo, desciende hasta un 3-6% en algunos estudios semejantes.^{44, 50} El origen de esta complicación no está claramente establecido. Se identifica mayor proporción de CIR en pacientes cuya concepción se produce en un intervalo de tiempo menor con respecto al trasplante hepático. Otros eventos que pueden desencadenar el desarrollo de esta complicación es la exposición a fármacos. A pesar de esto, no existe una relación causal que apoye esta hipótesis.³⁶

La tendencia general es que el estado de los neonatos al nacimiento sea bueno, no se observa un gran número de complicaciones en el recién nacido. Las patologías que presentan son en mayor medida derivadas de la prematuridad, y la incidencia de patologías congénitas es baja. Entre las más frecuentes se incluyen malformaciones congénitas otorrinolaringológicas, cardíacas y esqueléticas. La prevalencia de estas malformaciones en pacientes post trasplantadas es comparable a la de la población general, que ronda un 3-5%. No obstante, en algunos casos podemos establecer como origen de estas malformaciones las terapias inmunosupresoras que incluyen micofenolato de mofetilo. Los regímenes que incluyen este fármaco se asocian con un incremento del número de abortos así como malformaciones faciales, defectos cardíacos y hernia diafragmática. La recomendación general con respecto a este inmunosupresor es la suspensión 6 semanas antes del embarazo para disminuir la incidencia de complicaciones.^{34, 37} Debe individualizarse el tipo de terapia inmunosupresora en cada paciente, de este modo es nuestro cometido mantener la función del injerto hepático adecuada teniendo

en cuenta el deseo genésico de la paciente, adaptando los fármacos incluidos en su régimen inmunosupresor.

La relación de la patología neonatal con el uso de otras terapias inmunosupresoras es controvertido, no existe evidencia suficiente que establezca una relación directa. No se recomienda por regla general el uso de fármacos como sirolimus o everolimus por sus posibles efectos teratógenos. No obstante, fármacos como los corticosteroides se consideran seguros durante el embarazo. Las pautas más frecuentemente utilizadas de inhibidores de la calcineurina tampoco han demostrado un incremento de patología neonatal en relación con la población general.³⁶

En base a la literatura disponible no se pueden extraer recomendaciones firmes sobre el manejo objetivo del embarazo en pacientes con una intervención previa de trasplante hepático. La literatura publicada sobre el tema es todavía escasa, con pequeños estudios de tamaños muestrales reducidos con una validez limitada para ser aplicados sobre otras poblaciones similares.

No obstante, muchos de los estudios incluidos demuestran y coinciden en que la condición de trasplante previo en mujeres en edad fértil no significa un impedimento para el desarrollo de un embarazo, manejando el embarazo como una gestación de alto riesgo las complicaciones asociadas en comparación con la población general son solo ligeramente mayores. Esta revisión incluye datos alentadores sobre las complicaciones presentadas en pacientes trasplantadas incluidas en los estudios. A pesar del incremento de preeclampsia, parto pretérmino y cesáreas la mayoría de las gestaciones finalizan de manera exitosa.

Podemos destacar, que muchas de estas complicaciones han visto reducida su incidencia en las últimas décadas, como observamos en algunos de los estudios. Esta mejora en la evolución del embarazo refleja de manera directa los avances en el cuidado hepatológico y obstétrico.⁴⁹ De este modo, el análisis de los datos disponibles ha permitido establecer que no hay evidencias que indiquen que el estado de receptor de injerto hepático impida la gestación. A pesar del bajo número de pacientes que se incluyen en los estudios, dado que es una condición excepcional y hasta el momento poco recogida, gracias a estos estudios y a la comparación de los mismos podemos establecer recomendaciones que mejoren el manejo del embarazo en estas pacientes. Haciendo hincapié en el consejo preconcepcional, optimizando los regímenes inmunosupresores y manteniendo una función hepática estable. Para esto es fundamental un manejo multidisciplinar adecuado que incluya una atención especializada para el desarrollo de un embarazo exitoso.

Con esta revisión de la literatura se resumen los datos disponibles sobre las principales variables objeto de interés para la práctica clínica y su evolución en los distintos estudios seleccionados.

En el estudio clínico realizado los resultados obtenidos son similares a la experiencia de la literatura disponible. De forma general, el desarrollo del embarazo en las pacientes incluidas no presentó complicaciones relevantes. No se produjeron descompensaciones hepáticas a lo largo

del embarazo, la terapia inmunosupresora experimentó cambios en los niveles farmacológicos explicables por el embarazo que no requirieron ajuste de dosis. Solo en uno de los casos con función hepática previa alterada se registraron complicaciones durante el puerperio. La tasa de abortos dado el reducido número de pacientes es alta, sin embargo, no se asocia directamente con la condición de TH previo. Todos los partos fueron a término sin complicaciones neonatales destacables.

Por primera vez se estudia esta población de pacientes en el CHUS, a pesar del reducido número de casos que presentan esta condición, se recogen los datos disponibles sobre su evolución que evidencian que la condición de trasplante hepático previo no supone un impedimento para el desarrollo exitoso de una gestación. Se visibiliza la importancia de establecer un manejo adecuado en estas pacientes dado la poca experiencia previa disponible de cara a realizar un seguimiento óptimo para el desarrollo normal del embarazo.

7. CONCLUSIONES

1. El trasplante hepático supone una restauración de la fertilidad de mujeres en edad reproductiva permitiendo completar el deseo genésico.
2. Debe recomendarse el embarazo cuando la función hepática y los niveles de fármacos inmunosupresores sean estables para disminuir futuras complicaciones.
3. Debe ajustarse la terapia inmunosupresora para evitar patología fetal.
4. No existen una relación causal entre el embarazo y la alteración de la función hepática.
5. No existe una relación causal entre un tratamiento con trasplante hepático previo y complicaciones obstétricas durante el embarazo.
6. El manejo del embarazo debe realizarse con la condición de embarazo de riesgo con los cuidados obstétricos pertinentes.
7. No está demostrado que la condición de receptora del injerto hepático suponga un impedimento para el desarrollo del embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, et al. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J*, 1968; 4:541–546.
- [2] Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology*, 2010; 138: 802–809, e1–e4.
- [3] Guías de práctica clínica EASL: trasplante hepático.
- [4] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 2003; 124: 91–96.
- [5] Campos-Varela I, Castells L. Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol.*, 2008; 31(7): 439-446.
- [6] Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterología y Hepatología*, 2010; 33(4): 330-336.
- [7] Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:513–517.
- [8] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*, 2011; 141: 1249–1253.
- [9] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693–699.
- [10] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.*, 2009; 50: 227–242.
- [11] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*, 2014; 146: 1176–1192.
- [12] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2010; 51: 2193–2213.

- [13] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, *et al.* Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.*, 2007; 13: 996–1003.
- [14] Fagioli S, Daina E, D’Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol.*, 2013; 59: 595–612.
- [15] Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.*, 2003; 349: 931–940.
- [16] Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, *et al.* End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*, 2001; 72: 1934–1939.
- [17] Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2012; 7: 2058–2070.
- [18] Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int.*, 2010; 30: 948–957.
- [19] Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care.*, 1989; 27: S148–S156.
- [20] Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*, 1995; 273: 59–65.
- [21] Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A, *et al.* Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation*, 2010; 89: 1425–1429.
- [22] Framarino Dei Malatesta M, Rossi M, Rocca B, Iappelli M, Poli L, Piccioni MG, *et al.* Fertility following solid organ transplantation. *Transplant Proc.*, 2007; 39: 2001–4.
- [23] Cundy TF, O’Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut*, 1990; 31: 337–338.
- [24] Cundy TF, Butler J, Pope RM, Saggat-Malik AK, Wheeler MJ, Williams R. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut*, 1991; 32: 202–206.
- [25] Mass K, Quint EH, Punch MR, Merion RM. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation*, 1996; 62: 476–479.
- [26] NHS Blood and Transplant. Annual report on liver transplantation. 2015–2016.
- [27] Dietzel E, Wessling J, Floehr J, Schäfer C, Ensslen S, Denecke B, *et al.* Fetuin-B, a liver-derived plasma protein is essential for fertilization. *Dev Cell.*, 2013; 25: 106–112.

- [28] Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, Wielgos M. Contraceptive awareness and birth control selection in female kidney and liver transplant recipients. *Contraception*, 2014; 90: 435-439.
- [29] Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep.*, 2016; 65:1-103.
- [30] Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The risk of obstetrical syndromes after solid organ transplantation. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014; 28:1211–21.
- [31] L. A. Coscia, S. Constantinescu, J.M. Davison, M. J. Moritz, and V. T. Armenti, Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2014; 28(8): 1174–1187.
- [32] Jabiry-Zieniewicz Z, Dabrowski FA, Pietrzak B. Pregnancy in the Liver Transplant Recipient. *Liver transplantation*, 2016; 22: 1408-1417. AASLD.
- [33] M. Wielgos, B Pietrzak, N Mazanowska. Neonates of mothers who have had kidney or liver transplantation. *Journal of Perinatal Medicine*, 2016; 44(6): 691–694.
- [34] Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, Silva P, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clinical transplants*, 2006; 57–70.
- [35] Ramirez CB, Doria C. Pregnancy after liver transplantation. *Best Practice & Research clinical obstetrics and Gynaecology*, 2014; 28: 1137-1145.
- [36] Sarkar M, Bramham K, Moritz MJ, Coscia L. Reproductive health in women following abdominal organ transplant. *Am J Transplant*, 2018; 18(5):1068–1076.
- [37] Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol.*, 2016: 4539342. doi:10.1155/2016/4539342
- [38] Cuervas-Mons V, Morales JM. Problemas clínicos en el paciente trasplantado. 2002; Volumen 11-16.
- [39] Jara P, Hierro L. Trasplante hepático pediátrico. *Gastroenterología y Hepatología*, 2005; 28(8): 493-508.
- [40] Jabiri- Zieniewicz Z, Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, Kociszewska-Najman B, Foroniewicz B, Mucha K, Zieniewicz K, Krawczyk M, Wielgos M. Pregnancy Outcomes among female recipients after liver transplantation: further experience. *Transplantation proceedings*, 2011; 43:3043-3047.
- [41] CWN Spearman, Goddard E, McCulloch MI, Hairwadzi HN, Sonderup MW, Kahn D, Millar AJW. Pregnancy following liver transplantation during childhood and adolescence. *Pediatric Transplantation*, 2011; 15: 712-717.

- [42] Alvaro E, Jimenez LC, Palomo I, Manrique A, Alegre C, Garcia M, Justo I, Abradelo M, Calvo J, Garcia-Sesma A, Cambra F, Loinaz C, Moreno E. Pregnancy orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2013; 45:1966-1968.
- [43] Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: results from a Japanese survey. *Liver transplantation*, 2014; 20: 576-583.
- [44] Westbrook RH, Yeoman AD, Agarwal K, Aluvihare V, O'Grady J, Heaton N, Penna L, Henegan MA. Outcomes of pregnancy following liver transplantation: The King's College Hospital experience. *Liver Transplantation*, 2015; 21: 1153-1159.
- [45] Kanzaki Y, Kondon E, Kawasaky K, Mogami H, Chigusa Y, Konishi I. Pregnancy outcomes in liver transplant recipients: a 15-year single-center experience. *J. Obstetrics and Gynaecology research*, 2016, 42; 11: 1476-1482.
- [46] Mattila M, Kemppainen H, Isoniemi H, Polo-Kantola P. Pregnancy outcomes after liver transplantation in Finland. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2017; 96: 1106-1111.
- [47] Baskiran A, Karakas S, Ince V, Kement M, Ozdemir Fm Ozsay O, Kutlukur K, Ersan V, Koc C, Barut B, Yilmaz S. Pregnancy after liver transplantation: Risks and Outcomes. *Transplantation Proceedings*, 2017; 49: 1875-1878.
- [48] Coscia L, Daly T, Nathan H, Armenti D, Kliniewski, Constantinescu S, et al. Transplant pregnancy registry international transplantation, 2017; 101: S64.
- [49] Lim TY, Gonsalkorala E, Cannon MD, Gabeta S, Penna L, Heaton ND, Heneghan MA. Successful pregnancy outcomes following liver transplantation is predicted by renal function. *Liver transplantation*, 2018; 24: 606-615.
- [50] Zaffar N, Soete E, Ghandhi S, Parastoo S, Van Mieghem T, D'Souza R. Pregnancy outcomes following single and repeat liver transplantation: an international 2-center cohort. *Liver transplantation*, 2018; 24: 769-778.
- [51] Kamarajah S K, Arntz K, Bundred J, Gunson B, Geoffrey H, Thompson F. Outcomes of Pregnancy in recipients of liver transplants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019; 17: 1398-1404.
- [52] Phillips PK, Saha S, Foley DP, Iruretagoyena JI, Said A. Deficiencies in reproductive health counseling in liver transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 2019; 33:e13631.
- [53] Hu, X.; Miao, M.; Bai, Y.; Cheng, N.; Ren, X. Reproductive Factors and Risk of Spontaneous Abortion in the Jinchang Cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2018; 15: 2444.

- [54] Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. Pregnancy-Induced hypertension. *HORMONES*, 2015, 14(2): 211-223.
- [55] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 3342.
- [56] Songin T, Pietrzak B, Brawura-Biskupski-Samaha R, Kociszewska- Najman B, Jabiry-Zieniewicz Z, Cyganek A, Pazik J, Wielgos M. Pregnancy after kidney and liver trasplantation: Its outcome and effect on the graft, mother and neonate. *Annals of transplantation*, 2014; 19: 660-666.
- [57] Protocolos neonatología AEP (Asociación Española de Pediatría). 2008.
- [58] Hammoud GM, Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman R, Ibdah JA. Liver diesases in pregnancy: liver transplantation in pregnancy. *World J Gastroenterol*, 2013; 19(43): 7947-7651.